



UNIL | Université de Lausanne

Unicentre

CH-1015 Lausanne

<http://serval.unil.ch>

Year : 2013

Analyse de contrefaçons de médicaments et renseignement forensique

Klara Dégardin

Klara Dégardin 2013 Analyse de contrefaçons de médicaments et renseignement
forensique

Originally published at : Thesis, University of Lausanne

Posted at the University of Lausanne Open Archive.
<http://serval.unil.ch>

Droits d'auteur

L'Université de Lausanne attire expressément l'attention des utilisateurs sur le fait que tous les documents publiés dans l'Archive SERVAL sont protégés par le droit d'auteur, conformément à la loi fédérale sur le droit d'auteur et les droits voisins (LDA). A ce titre, il est indispensable d'obtenir le consentement préalable de l'auteur et/ou de l'éditeur avant toute utilisation d'une oeuvre ou d'une partie d'une oeuvre ne relevant pas d'une utilisation à des fins personnelles au sens de la LDA (art. 19, al. 1 lettre a). A défaut, tout contrevenant s'expose aux sanctions prévues par cette loi. Nous déclinons toute responsabilité en la matière.

Copyright

The University of Lausanne expressly draws the attention of users to the fact that all documents published in the SERVAL Archive are protected by copyright in accordance with federal law on copyright and similar rights (LDA). Accordingly it is indispensable to obtain prior consent from the author and/or publisher before any use of a work or part of a work for purposes other than personal use within the meaning of LDA (art. 19, para. 1 letter a). Failure to do so will expose offenders to the sanctions laid down by this law. We accept no liability in this respect.

Analyse de contrefaçons de médicaments et renseignement forensique

Thèse de doctorat ès Sciences en Sciences Forensiques

Présentée à l'Institut de Police Scientifique
de l'Université de Lausanne

par

Klara Dégardin

Lausanne, 2013

N° ISBN 2-940098-58-1

Série Criminalistique N° LIV

Unil

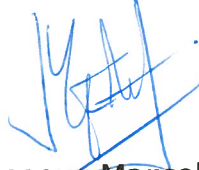
UNIL | Université de Lausanne
Ecole des sciences criminelles
bâtiment Batochime
CH-1015 Lausanne

IMPRIMATUR

A l'issue de la soutenance de thèse, le Jury autorise l'impression de la thèse de
Mme Klara Dégardin, candidate au doctorat en science forensique, intitulée

« Analyse de contrefaçons de médicaments et renseignement forensique »

Le Président du Jury



Professeur Marcelo Aebi

Lausanne, le 10 juin 2013

Remerciements

Cette thèse a été effectuée dans le laboratoire « Special Analytics » de l'entreprise F. Hoffmann- La Roche en collaboration avec l'Institut de Police Scientifique de l'Université de Lausanne.

J'adresse naturellement mes premiers remerciements à Yves Roggo, mon supérieur chez Roche, à qui je dois beaucoup, et notamment le choix d'un sujet me permettant de faire un travail si passionnant au quotidien. Merci pour les conseils, les nombreuses heures de relecture, réflexion et corrections, et toutes les connaissances et méthodes de travail partagées depuis tant d'années.

Je remercie ensuite chaleureusement Pierre Margot pour avoir donné une dimension si intéressante à mon travail et m'avoir fait découvrir le monde des sciences forensiques. Merci pour ces innombrables pistes de réflexion et corrections proposées avec une patience et une modestie incroyables venant d'un si grand homme.

Un grand merci aux autres membres du jury, Quentin Rossy, qui m'a aussi beaucoup aidée pour la représentation de mes résultats, et Hugues Isel qui a su se passionner pour mon travail et m'encourager à poursuivre dans cette voie. Merci également à Marcelo Aeby d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Cette thèse n'aurait pas pu être réalisée sans les moyens financiers et matériels, aussi je remercie mes anciens et nouveaux supérieurs, Anton Fischer, Rolf Altermatt et Agustin Amigo pour m'avoir permis de réaliser cette thèse et de prendre le temps de la finir.

D'autre part, je tiens à adresser mes remerciements aux personnes ayant contribué à ce travail par le partage d'informations et par leurs conseils, notamment Silvia Fritz, Helge Reinhardt, Heike Gnann, Guido Heps et Claudius Kreyenbühl, Simon Baechler, ainsi que Pierre Esseiva et Florence Monard qui ont fait partie de mon jury de mémoire et m'ont ainsi encouragée à poursuivre mes recherches.

Parmi mes collègues et anciens collègues, je souhaiterais d'abord remercier Frederic Been, qui lors de son stage m'a apportée son aide précieuse et effectué un excellent travail dont j'ai pu pleinement profiter par la suite. J'aimerais ensuite remercier Tobias Mohn, qui a également effectué des analyses très utiles dans le cadre de cette thèse. Enfin j'adresse un grand merci au groupe anti-contrefaçon et notamment à Manuel Glauser qui a, parmi les premiers, cru en mon travail et continue de m'encourager encore aujourd'hui dans mes projets.

Il me faut ensuite évidemment remercier mes collègues les plus proches, Laurie pour ses nombreux encouragements et son écoute, ainsi que Philippe, Raphaël, Esther, Anne, Matthieu et Matthias pour leur contribution à une ambiance exceptionnelle, chaleureuse et détendue qui m'a été d'une très grande aide !

Je remercie d'autre part tous les autres collègues et anciens collègues pour leur soutien et leurs conseils, notamment Christelle et Merlinda, ainsi que Carmen, Christian, Valbona, Bettina et les nombreux stagiaires ayant travaillé chez nous.

Enfin j'adresse un très grand merci à mes parents et à Adri et Elen, ainsi que Denis et Marta pour m'avoir toujours soutenue et aidée, et pour avoir cru en moi plus que moi-même.

Je remercie également Alex, Flo ainsi que tous mes amis de Roche et d'ailleurs qui m'ont motivée et encouragée durant toutes ces années.

Résumé

La contrefaçon de médicaments est un phénomène qui s'est amplifié ces dernières années et touche désormais toutes les régions du monde. Les réseaux de production et de distribution impliqués constituent de véritables industries. Malgré les répercussions dramatiques au niveau sanitaire et économique, les sanctions légales sont souvent inappropriées, non appliquées ou inapplicables. Les méthodes traditionnelles d'investigation, souffrant d'une absence de stratégie et de démarche structurée, sont partiellement désarmées face à ce problème. En tant que principales cibles économiques, les entreprises pharmaceutiques ont développé des mesures de protection de leurs produits ainsi que des méthodes analytiques pour différencier les contrefaçons des médicaments authentiques. Davantage d'informations peuvent néanmoins être révélées pour le renseignement à partir des données analytiques. Les saisies de contrefaçon représentent en effet les seules traces tangibles, les seuls témoins du problème. Dans cette optique le profilage des saisies, qui constitue le cœur de ce travail, est le meilleur moyen de détecter les productions organisées et industrialisées de cette forme de criminalité. L'étude porte sur plusieurs saisies d'un type de gélules Roche régulièrement visé par les contrefacteurs. Des éléments pertinents des gélules et de l'emballage contrefaits, intégrés à une banque de données organisée, ont permis de révéler de pertinentes informations. De nombreux liens, à l'origine inconnus, ont en effet pu être dévoilés et observés entre les saisies à différents niveaux de la production, soutenant l'hypothèse d'un réseau principal de contrefacteurs dominant le marché, alors même que le nombre de saisies à disposition était limité. L'interprétation des liens grâce aux informations circonstanciées a permis de fournir des indications sur la fabrication et la distribution des contrefaçons provenant de ce réseau. Cette approche, généralisable à d'autres types de médicament, est un témoignage du fort potentiel que possède le renseignement provenant des données analytiques pour la compréhension du crime organisé.

Tables des matières

1	Introduction	14
1.1	<i>Contrefaçon de médicaments</i>	14
1.2	<i>Objectifs de la thèse et hypothèses de travail</i>	17
2	Méthodes d'analyse de contrefaçons de médicaments	22
2.1	<i>Stratégie pour la détection de contrefaçons et l'analyse de leur composition chimique</i>	22
2.2	<i>Matériel utilisé pour le profilage</i>	27
2.2.1	Type de matériel analysé	27
2.2.2	Stratégie d'échantillonnage	29
2.3	<i>Méthodes pour le développement du profilage</i>	35
2.3.1	Méthodologie	35
2.3.2	Processus d'analyse.....	36
2.3.3	Sélection de variables	37
2.4	<i>Méthodes analytiques et instrumentation</i>	41
2.4.1	Méthodes utilisées pour le profilage chimique des gélules	41
2.4.1.1	Analyse de la production du principe actif	41
2.4.1.2	Analyse des unités pharmaceutiques	41
2.4.1.3	Analyse des lots de production	47
2.4.2	Méthodes utilisées pour le profilage de l'emballage	48
2.4.2.1	Analyse des unités de blisters	48
2.4.2.2	Analyse des unités de boîtes	49
2.4.2.3	Analyse des unités de notices	50
2.4.2.4	Reproductibilité des analyses.....	50
2.4.3	Logiciels et programmes utilisés	50
3	Etude des informations circonstancielles et résultats du profilage.....	54
3.1	<i>Etude des informations circonstancielles</i>	54
3.1.1	Lieu de saisie	54
3.1.2	Types de saisie	58
3.1.3	Quantités saisies	59
3.1.4	Pièces d'emballage saisies.....	61
3.1.5	Dates de saisies	62
3.2	<i>Résultats de l'analyse des gélules</i>	63
3.2.1	Etude de la production de principe actif.....	63
3.2.2	Etude des unités de production pharmaceutique	65
3.2.3	Etude des lots de production	76
3.2.4	Liens obtenus par l'analyse des gélules.....	85
3.3	<i>Résultats obtenus pour l'étude de l'emballage contrefait</i>	91
3.3.1	Etude des unités de production de blisters	91
3.3.2	Etude des unités de production de boîtes	94
3.3.3	Etude des unités de production de notices.....	102
3.3.4	Liens obtenus par l'analyse de l'emballage.....	104
3.4	<i>Etude des liens en fonction des données circonstancielles</i>	114
3.4.1	Analyse géographique	114
3.4.2	Analyse temporelle.....	124
4	Interprétation et discussion des liens pour le renseignement	134
4.1	<i>Interprétation des liens</i>	134
4.1.1	Remarques sur les liens observés	134

4.1.2	Mise en évidence d'un réseau principal de contrefacteurs	136
4.1.3	Interprétation des liens au niveau géographique	136
4.1.4	Interprétation des liens au niveau temporel	138
4.2	<i>Interprétation pour la compréhension du réseau</i>	140
4.2.1	Organisation du réseau et filières d'approvisionnement et de distribution	140
4.2.2	Moyens mis en œuvre par les contrefacteurs	148
4.2.3	Organisation criminelle	155
5	Discussion des résultats et recommandations	157
5.1	<i>Discussion sur le renseignement révélé</i>	157
5.2	<i>Discussion sur les méthodes utilisées</i>	158
5.2.1	Commentaires sur la banque de données	158
5.2.2	Méthodes utilisées pour le profilage	159
5.2.3	Discussion sur les liens obtenus	163
5.3	<i>Recommandations et perspectives</i>	166
6	Conclusion	175
7	Références bibliographiques	177
8	Annexes	182
8.1	<i>Annexe 1 : Instrumentation utilisée pour l'étude du profil de production de la sibutramine</i>	182
8.2	<i>Annexe 2 : Résultats obtenus pour l'étude du profil de production de la sibutramine</i>	184
8.2.1	Formules chimiques de la sibutramine et de ses molécules analogues et métabolites	184
8.2.2	Chromatogrammes HPLC obtenus sur la gamme complète	185
8.2.3	Chromatogrammes HPLC obtenus en mode de balayage des ions parents	187
8.2.4	Spectre de masse EPI de la sibutramine	189
8.3	<i>Annexe 3 : Détails des résultats du profilage chimique par lots de production</i>	190
8.3.1	Production du principe actif : sibutramine de profil de production n°1	190
8.3.2	Production du principe actif : absence de principe actif	193
8.4	<i>Annexe 4 : Détails des résultats obtenus pour les saisies de validation par lots de production</i>	197
8.5	<i>Annexe 5 : Visualisation des liens chimiques</i>	198
8.6	<i>Annexe 6 : Répartition des saisies en unités de production de blisters, boîtes et notices</i>	200
8.7	<i>Annexe 7 : Détails des résultats obtenus pour l'emballage des saisies de validation</i>	203
8.8	<i>Annexe 8 : Visualisation des liens de l'emballage – numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration pour les blisters et les boîtes</i>	204
8.9	<i>Annexe 9 : Visualisation des liens de l'emballage pour les boîtes</i>	206
8.10	<i>Annexe 10 : Visualisation des liens de l'emballage pour les notices</i>	208
8.11	<i>Annexe 11 : Principe de l'approche Bayésienne</i>	210

Liste des figures

<i>Figure 1 : Stratégie adoptée pour la détection de contrefaçons de médicaments et l'analyse de leur composition chimique</i>	22
<i>Figure 2 : Procédé du renseignement forensique (adapté de : Ribaux et Margot [54])</i>	25
<i>Figure 3 : Procédé du renseignement appliqué à l'analyse de contrefaçons (adapté de Ribaux et Margot [54], Ratcliffe [53])</i>	26
<i>Figure 4 : Procédé d'échantillonnage utilisé pour la sélection de gélules et pièces d'emballage à analyser [59]</i>	31
<i>Figure 5 : Principales étapes de production d'un médicament et unités de fabrication associées. A chaque étape, des traces laissées par les contrefacteurs peuvent être analysées.</i>	35
<i>Figure 6 : Principales étapes de production d'un médicament et méthodes utilisées pour leur analyse. Les variables étudiées sont indiquées par étape de production, ainsi que les méthodes analytiques correspondantes. Les trois premières étapes nécessitent un profilage chimique et les trois suivantes, un profilage de l'emballage.</i>	39
<i>Figure 7 : Principe de l'ACP</i>	43
<i>L'ACP, méthode chimiométrique non supervisée, permet de réduire la dimensionnalité des données, ici spectrales. Les composantes principales (PCs), calculées par combinaison linéaire des variables initiales, présentent le maximum de variance entre les spectres.</i>	43
<i>L'ACP permet la représentation graphique de données spectrales dans un nouveau référentiel (défini par les premières PCs) afin de révéler de potentiels groupes sous-jacents.</i>	43
<i>Figure 8 : Principe de la courbe ROC (adapté d'après Esseiva [65])</i>	44
<i>TP : taux de vrais positifs ; FP : taux de faux positifs ; ASC : aire sous la courbe</i>	44
<i>Figure 9 : Variable de l'emballage analysée sur les blisters</i>	48
<i>Figure 10 : Variables de l'emballage analysées sur les boîtes</i>	49
<i>Figure 11 : Variables de l'emballage analysées sur les notices</i>	50
<i>Figure 12 : Interface de la banque de données FileMaker de contrefaçons de gélules X</i>	52
<i>Figure 13 : Fréquence des lieux de saisie des contrefaçons étudiées</i>	55
<i>Figure 14 : Fréquence des lieux de saisie et provenance des contrefaçons étudiées sur internet</i>	56
<i>Figure 15 : Fréquence des lieux de saisie de toutes les contrefaçons de gélules X répertoriées</i>	57
<i>Figure 16 : Fréquence des lieux de saisie et provenance des contrefaçons provenant d'internet pour toutes les contrefaçons de gélules X répertoriées</i>	58
<i>Figure 17 : Fréquence des types de saisies observés</i>	59
<i>Figure 18: Fréquence des pièces d'emballage en fonction des lieux de saisie. La présence (en bleu) ou l'absence (en rouge) de blisters, de boîtes et de notices est indiquée par nombre de saisie. Les quantités de gélules saisies par pays (N), toutes saisies considérées, sont également renseignées. Pour certaines saisies, l'information de la présence de l'emballage est manquante, et donc présentée ni en rouge ni en bleu.</i>	61
<i>Figure 19 : Représentation du nombre de saisies effectuées par an pour les saisies étudiées</i>	62
<i>Figure 20 : Représentation du nombre de saisies par année, saisies non disponibles incluses</i>	63
<i>Figure 21 : Chromatogramme obtenu sur la gamme complète pour une gélule de la saisie #6 (« Q3 Full scan experiment »)</i>	64
<i>Figure 22 : Chromatogramme obtenu en mode de balayage des ions parents pour une gélule de la saisie #6 (« Precursor Ion Scan »)</i>	64
<i>Figure 23 : Résultats des ACP effectuées successivement sur les spectres Raman des produits authentiques et des contrefaçons (source : Been et al. [45])</i>	66
<i>a) Les produits authentiques forment un seul groupe. Cinq groupes de contrefaçons distincts sont également observés, ainsi que d'autres contrefaçons (« confused n°1 »).</i>	66

b) Après l'exclusion des produits authentiques ainsi que des cinq groupes de contrefaçons du set de données, une autre ACP a été calculée. Quatre autres groupes ont pu être observés ainsi que d'autres contrefaçons (« confused n°2 »).....	66
c) L'éviction des quatre groupes déterminés dans l'étape précédente (b) a permis à l'aide d'une nouvelle ACP d'observer six groupes supplémentaires.....	66
Figure 24 : Histogramme d'intra- et intervariabilité obtenu par mesures de distance de corrélation entre spectres Raman (source : Been et al. [45]).....	67
Figure 25 : Identification par analyse spectrale Raman de la présence de sulfate de calcium et de cellulose dans une gélule contrefaite.....	69
Figure 26 : Identification par analyse spectrale Raman de la présence de sibutramine et de sibutramine complétée par de la taurine dans deux profils d'une même saisie.....	70
Figure 27 : Détection par spectroscopie Raman de sibutramine et de taurine en proportions différentes dans des gélules de composition chimique proche.....	71
Figure 28 : Identification de saccharose et d'amidon dans une gélule contrefaite par analyse spectrale PIR.....	72
Figure 29 : Détermination de la présence ou de l'absence de talc dans trois gélules contrefaites par analyse spectrale PIR (agrandissement sur la gamme d'intérêt).....	73
Figure 30 : Détermination de la présence de méthylcellulose et de cellulose dans une gélule contrefaite par analyse spectrale MIR.....	74
Figure 31 : Fréquence des composés identifiés dans les gélules par nombre de saisies ou de profils de saisie.....	76
Figure 32 : a) Exemple d'encoches observées sur une gélule contrefaite (encerclées sur la photo). Le nom du produit a été masqué.	77
b) Trois types d'encoches identifiés sur les contrefaçons étudiées. Le premier type correspond également aux gélules authentiques.....	77
Figure 33 : Aspect d'une gélule contrefaite. Certaines gélules, comme celle illustrée, ont été retrouvées dans les blisters sous une forme « compressée ». Le nom du produit et de la marque a été masqué.....	78
Figure 34 : Aspect de l'inscription du « R » de la marque Roche selon deux types de police (Rubrik et Helvetica).....	78
Figure 35 : Trois nuances principales de couleur observées sur les gélules contrefaites selon le Code Munsell [66]. Les gélules authentiques présentent uniquement la couleur 7.5B 7/8.	79
Figure 36 : Aspect du contenu de gélules présentant une composition chimique similaire	81
Figure 37 : Reproductibilité de l'étude de l'aspect du contenu en fonction des opérateurs ...	85
Figure 38 : Informations circonstanciées illustrées sur les schémas d'Analyst's Notebook.	89
Figure 39 : Symboles utilisés pour la représentation des liens chimiques dans Analyst's Notebook.....	90
Figure 40 : Exemple de liens chimiques observés entre quatre saisies du lot de production F1.....	90
Figure 41 : Symboles utilisés pour la représentation des liens de l'emballage dans Analyst's Notebook.....	108
Figure 42 : Exemple de liens de blister et de boîte de numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration au niveau des blisters et des boîtes de quatre saisies d'un même lot de production.....	109
Figure 43 : Exemple de liens chimiques corroborés par les liens de l'emballage.....	111
Figure 44 : Exemple de liens chimiques dissociés des liens de l'emballage.....	112
Figure 45 : Répartition géographique des saisies. La date, le type de saisie et la quantité saisie sont également renseignés.....	115
Figure 46 : Lieux de saisie pour les gélules contenant le même profil de production de principe actif.....	116

<i>Figure 47 : Estimation de la durée des unités de production pharmaceutique en fonction des dates de saisies</i>	<i>125</i>
<i>Figure 48 : Estimation de la durée des lots de production en fonction des dates de saisies .</i>	<i>126</i>
<i>Figure 49 : Période hypothétique de production de l'emballage des saisies par unité de production pharmaceutique de gélules</i>	<i>130</i>
<i>Figure 50 : Trois types de chaîne d'approvisionnement et de distribution rencontrés dans l'étude des gélules X.....</i>	<i>142</i>
<i>Figure 51 : Régions concernées par la production et la distribution des contrefaçons de gélules X</i>	<i>147</i>
<i>Figure 52 : Qualité du travail des contrefacteurs pour l'emballage</i>	<i>149</i>
<i>Figure 53 : Nouveau schéma de stratégie proposé pour l'analyse des suspicions de contrefaçons</i>	<i>167</i>

Liste des tableaux
















<i>Tableau 1 : Nombre d'éléments disponibles et analysés par saisie (N.A. : non disponible)...</i>	32
<i>Tableau 2 : Caractéristiques et nombre d'éléments analysés par lots de production de référence.....</i>	34
<i>Tableau 3 : Quantités saisies et type de saisie associé.....</i>	60
<i>Tableau 4 : Liste des métabolites et molécules analogues de la sibutramine identifiés (+) ou non identifiés (-) dans les gélules contrefaites.....</i>	65
<i>Tableau 5 : Classes Raman obtenues pour les gélules contrefaites et authentiques (adapté de Been et al. [45]). Plusieurs saisies multiprofils sont observables (p1 : profil 1 ; p2 : profil 2).</i>	68
<i>Tableau 6 : Composés identifiés dans les gélules contrefaites.....</i>	75
<i>Tableau 7 : Types d'enveloppes de gélules déterminés d'après les quatre critères physiques étudiés.....</i>	80
<i>Tableau 8 : Résultats obtenus pour l'étude de l'aspect des contenus de gélules.....</i>	82
<i>Tableau 9 : Masse moyenne des gélules contrefaites (par ordre croissant) et authentiques avec les RSD correspondant. Pour les saisies ne contenant qu'une gélule, le RSD n'est pas fourni (N.A., non applicable).</i>	83
<i>Tableau 10 : Caractéristiques des variables physico-chimiques étudiées (*** très bien, **bien, * assez bien, N.A. non applicable).....</i>	85
<i>Tableau 11 : Répartition des saisies en fonction des productions de principe actif, unités de production pharmaceutique et lots de production.....</i>	87
<i>Tableau 12 : Résultats obtenus pour le lot de production J1.....</i>	88
<i>Tableau 13 : Résultats obtenus pour le lot de production J2.....</i>	88
<i>Tableau 14 : Numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration relevés sur les blisters contrefaits.....</i>	93
<i>Tableau 15 : Numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration relevés sur les boîtes contrefaites.....</i>	95
<i>Tableau 16 : Code-barres et numéros relevés sur les boîtes contrefaites.....</i>	96
<i>Tableau 17 : Types de logo observés sur les boîtes contrefaites des différentes saisies.....</i>	98
<i>Tableau 18 : Types de boîtes contrefaites observés.....</i>	100
<i>EFA : Moyen-Orient ; FE : Asie du sud-est ; SAR : Arabie Saoudite ; GR : Grèce ; EG : Egypte ; PI : Philippines.....</i>	100
<i>Tableau 19 : Types de boîtes et numéros de lots des boîtes contrefaites par saisie.....</i>	101
<i>Tableau 20 : Code-barres et numéros relevés sur les notices contrefaites.....</i>	102
<i>Tableau 21 : Types de notices contrefaites par saisie et comparaison avec les types de boîtes contrefaites associées.....</i>	103
<i>Tableau 22 : Caractéristiques des variables de l'emballage étudiées (*** très bien, **bien, * assez bien, N.A. non applicable).....</i>	104
<i>Tableau 23 : Valeurs des variables d'emballage obtenues pour trois saisies. Les indications de même couleur signifient une concordance de données et donc des liens entre saisies.</i>	106
<i>Tableau 24 : Comparaison entre les lots de production de gélules et les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters et des boîtes.....</i>	113
<i>Tableau 25: Répartition des différentes unités de production pharmaceutique par lieux de saisie. Le nombre de saisies pour chaque lieu concerné est également renseigné.</i>	117
<i>Tableau 26 : Répartition des différents lots de production selon les lieux de saisie. Le nombre de saisies est indiqué pour chaque lieu concerné.</i>	118
<i>Tableau 27 : Informations sur les origines et destinations possibles des saisies regroupées par unités de production pharmaceutique et par lots de production pour les gélules de même production de principe actif.....</i>	121

<i>Tableau 28 : Informations sur les origines et destinations possibles des saisies regroupées par unités de production pharmaceutique et par lots de production pour les gélules sans principe actif</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 29 : Etude des dates de l'emballage contrefait, dates de l'emballage authentique et dates de saisie.....</i>	<i>128</i>
<i>Tableau 30 : Taux de non-conformité des gélules contrefaites étudiées par critère de qualité sélectionné</i>	<i>151</i>
<i>Tableau 31 : Prix moyens des composés présents dans les gélules contrefaites. Les prix indiqués sont des moyennes du marché industriel en 2011 (source : Sigma-Aldrich).</i>	<i>153</i>

Liste des abréviations

ACP :	Analyse en Composantes Principales
ASC :	Aire Sous la Courbe
EAASM :	« European Alliance for Access to Safe Medicines »
EFA :	« English, French, Arabic » : Moyen-Orient (type d'emballage)
EG :	Egypte (type d'emballage)
EPI :	« Enhanced Product Ion »
FE :	« Far East » : Extrême Orient (type d'emballage)
FP :	Taux de faux positifs
GC-MS :	Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse
GR :	Grèce (type d'emballage)
HPLC :	Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance
IACC :	« International Anti-Counterfeiting Coalition »
LC-MS :	Chromatographie en Phase Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse
MIR :	Moyen Infrarouge
OECD :	« Organisation for Economic Cooperation and Development »
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
p1 et p2:	Profils chimique ou d'emballage (saisies multiprofiles)
PA :	Principe Actif
PC :	Composante Principale
PI :	Philippines (type d'emballage)
PIR :	Proche Infrarouge
ROC :	« Receiver Operating Characteristics »
RSD :	Pourcentage de Déviation Relative Standard
SAR :	Arabie Saoudite (type d'emballage)
TP :	Taux de vrais positifs
UNODC :	« United Nations Office on Drugs and Crime »
USP :	« United States Pharmacopeia »

Liste des symboles utilisés

	Internet (Hong Kong)	:	Lieu de saisie
	Egypt	:	Lieu de saisie
#1		:	Numéro de saisie
160 cp.		:	Nombre de gélules saisies
04.2006		:	Date de saisie
		:	Production de principe actif
		:	Unité de production pharmaceutique
		:	Lot de production
		:	Gélules non disponibles ou inexistantes
		:	Gélules appartenant à un profil chimique (pour les saisies multiprofiles)
		:	Emballage appartenant à un profil (pour les saisies multiprofiles)
		:	Numéro de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters
		:	Numéro de lot et dates de fabrication et d'expiration des boîtes
EFA		:	Type de boîte
		:	Numéro de boîte
		:	Logo de sécurité
		:	Code-barres de boîte
		:	Code-barres de notice
		:	Numéro de notice

Disclaimer

Les symboles présentés sont utilisés dans cette thèse pour désigner les lieux de saisies ou d'origine de produits et n'indiquent aucunement une responsabilité quelconque des pays concernés dans le trafic ou l'activité criminelle.

1 Introduction

1.1 Contrefaçon de médicaments

Chaque semaine, de nouveaux cas de contrefaçons de médicaments sont découverts [1] et d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [2], 10% des médicaments vendus dans le monde seraient contrefaits. Il en existe plusieurs types, dépendant de leur destination, et leur qualité et ressemblance avec les produits authentiques est très variable. Selon l'Union Européenne, les biens contrefaits, incluant leur emballage, sont définis comme des reproductions faisant entorse à la propriété intellectuelle car porteurs sans autorisation d'une marque déposée [3]. En ce qui concerne les médicaments, le terme de contrefaçon est encore débattu [4, 5] mais la définition communément acceptée reste celle de l'OMS, qui à la notion de propriété intellectuelle ajoute celle de qualité et mise en danger de la vie des patients [2]. Nombreux sont en effet les médicaments contrefaits qui ne contiennent pas de principe actif, voire même renferment des produits toxiques [2, 6, 7]. Leurs mauvaises conditions de production et de stockage représentent également un danger pour la santé [8, 9]. L'impact au niveau économique est désastreux car toute la société est désormais concernée [8, 10].

Les origines du phénomène sont multiples, et principalement liées à l'absence de lois ou de leur application. Du point de vue législatif, de grandes disparités sont en effet observées entre les pays et les sanctions sont dans la majorité des cas totalement inadaptées [11, 12], notamment pour les pharmacies en ligne [8]. Certains gouvernements semblent faciliter le trafic, voire y jouer un rôle collaboratif, ce qui est également la source de problèmes politiques [8, 10, 13]. La corruption qui sévit dans un grand nombre de pays permet par ailleurs d'accepter le commerce de médicaments suspects à des prix avantageux [14, 15]. La globalisation des marchés financiers a facilité la contrebande, largement utilisée dans le cas des contrefaçons car elle permet d'éviter les inspections des douaniers et les taxes [16]. L'importation et l'exportation illégales sont désormais largement répandues et les contrefaçons sont souvent exportées *via* des zones de libre-échange, leur provenance masquée ou modifiée [17, 18]. Le développement de moyens de communications plus rapides a également permis, notamment par le biais d'internet, d'attirer de nouveaux consommateurs et d'accroître les liens entre réseaux criminels [4, 19].

Le problème est d'autant plus grave que la contrefaçon de médicaments n'est rien d'autre qu'une des branches du crime organisé. Ce dernier fait référence à une « organisation

tenant sa structure et son effectif secrets et qui poursuit le but de commettre des actes de violence criminels ou de se procurer des revenus par des moyens criminels » [20]. La contrefaçon de médicaments, particulièrement rentable, constitue désormais un crime qui mine le marché licite en mettant en danger la vie des consommateurs [16]. La contrefaçon est devenue une activité basée sur un réseau structuré de producteurs, revendeurs, distributeurs et vendeurs locaux. La production de contrefaçons a atteint une échelle industrielle [21], avec une organisation en réseaux et la génération de profits importants [22]. La globalisation du phénomène est visible [4, 10, 23], les produits des trafics pouvant être fabriqués dans un continent, passer par un autre et être finalement vendus dans un troisième. Beaucoup d'activités criminelles de différents types sont de plus contrôlées par les mêmes personnes [19]. Les criminels passent alors du trafic de stupéfiants à la contrefaçon, du trafic d'armes au trafic d'organes, changeant une activité pour une autre en fonction de celle qui est sur le moment la plus rentable ou la moins risquée. L'argent est en effet le moteur de ces activités, qui, par le biais du blanchiment d'argent, permettent à beaucoup de groupes terroristes de financer leurs projets. Comparativement aux autres trafics, la contrefaçon est à la fois sans risque pour les criminels et particulièrement lucrative [2]. Certaines sources affirment que plusieurs groupes terroristes financent leurs activités par le commerce de contrefaçons et que des trafiquants de stupéfiants et autres membres d'organisations criminelles sont également impliqués dans ce marché [4, 10, 19, 24, 25]. Certains spécialistes redoutent même que des groupes terroristes ne se servent des contrefaçons comme armes à délivrer sur des marchés donnés en y introduisant intentionnellement des toxines ou poisons [26].

Des réponses nationales au crime organisé sont difficiles à mettre en place car la perception du phénomène est floue et réactive. Elles ne peuvent être assez efficaces étant donné qu'elles ne font que déplacer le problème d'un pays à un autre. Des mesures doivent être mises en place de manière à viser tout le marché illicite, afin que d'autres criminels ne viennent combler le vide [16]. Les investigations policières et saisies ponctuelles sont de plus en plus nombreuses mais ne suffisent pas à démanteler ce marché complexe et agissant dans l'ombre [4], les criminels s'adaptant plus vite que ne peuvent réagir les autorités [27]. Un grand manque de communication et d'organisation est également constaté, notamment entre autorités et investigateurs.

Plusieurs institutions se sont créées ces dernières années afin d'essayer de limiter le phénomène. Certaines ont pour but d'éveiller l'intérêt et la vigilance du public, tandis que

d'autres agissent en effectuant des saisies conséquentes et en intensifiant la surveillance du marché [2, 11]. Cependant les actions effectuées sont souvent lentes, régionales et n'autorisent pas une vision de l'ampleur et de la structure du phénomène. La réponse à apporter aux criminels nécessite d'être à la hauteur du crime perpétré : elle doit être rapide et globalisée. Une coopération internationale entre les acteurs du secteur public, les industries privées et les autorités est indispensable afin de pouvoir lutter efficacement et durablement contre le phénomène [4].

En attendant que la législation change et que la surveillance du marché soit intensifiée, les industries pharmaceutiques ont mis en place des techniques de protection de leurs produits, comme le codage et le marquage de l'emballage et des médicaments [15, 28-30].

Les meilleures armes adoptées jusqu'à présent sont des méthodes analytiques rapides et fiables [31, 32]. Celles-ci permettent d'avoir une perception du phénomène à trois niveaux différents. Il s'agit premièrement de différencier des contrefaçons des produits authentiques, ce qui est désormais rarement un problème étant donné le large choix de méthodes d'analyse ayant prouvé leur efficacité pour cette application [33-37], que ce soit au laboratoire ou sur le terrain [38, 39].

Ensuite lorsqu'un cas est confirmé, la composition chimique des médicaments contrefaits doit être identifiée afin de pouvoir évaluer le danger que ceux-ci représentent pour le patient. Là encore plusieurs méthodes analytiques ont été présentées dans la littérature à cet effet [40-43].

Jusqu'à présent les analyses effectuées sur les contrefaçons ont été exclusivement réalisées dans une optique de contrôle de la qualité des produits. Organiser des données analytiques de manière systématique est considéré comme un procédé onéreux et difficile à réaliser. La perception que ces données analytiques peuvent apporter beaucoup plus d'informations sur le phénomène a mené à l'investigation décrite dans ce travail.

En effet la troisième étape, qui constitue le point central de cette thèse, est l'utilisation logique et structurée de données provenant d'analyses de contrefaçons pour le renseignement forensique. Celui-ci peut être obtenu à l'aide de liens entre les saisies, révélés par des données chimiques et par l'emballage, ainsi que par leur étude au niveau géographique et temporel.

Le profilage des contrefaçons et leur analyse pour le renseignement est encore un domaine inexploré [44, 45], mais les résultats obtenus dans le domaine du profilage des stupéfiants [46] suggèrent qu'une telle approche permettrait aux agences investigatrices d'obtenir des informations sur les réseaux criminels et de pouvoir ainsi lancer des initiatives efficaces [47].

Une étude bibliographique plus approfondie concernant la situation des contrefaçons de médicaments dans le monde a été présentée dans le mémoire intermédiaire de cette thèse [48] et remise à jour dans un article actuellement en impression [49].

1.2 Objectifs de la thèse et hypothèses de travail

Une analyse du phénomène de la contrefaçon sera proposée tout au long de cette thèse de manière à comprendre les mécanismes de la criminalité. L'étude portera sur un type de médicaments Roche particulièrement touché par la contrefaçon.

L'objectif vise à tester l'hypothèse que les contrefaçons étudiées proviennent d'une organisation criminelle produisant à l'échelle industrielle. Pour cela sera évalué le potentiel d'analyses chimiques et d'étude de l'emballage sous forme de profilage ainsi que du renseignement en découlant. Le terme de profilage est associé à la signature chimique et à la signature de l'emballage d'échantillons ou spécimens de contrefaçons, dans le but de les comparer et ainsi pouvoir détecter des liens entre les saisies étudiées.

Une base de données, sous forme de mémoire structurée, sera initialisée, révisée de manière itérative et alimentée par de nouveaux cas. Ainsi si un nouveau cas apparaît, l'application de ce procédé devrait permettre l'analyse et la mise en relation rapides des contrefaçons. De cette étude pourra découler une meilleure compréhension du marché et des réseaux étudiés ainsi qu'une reconstitution du crime. Un autre impact envisage de permettre de donner des priorités d'intervention, d'orienter les enquêtes ou de confirmer des doutes, voire de prendre des mesures préventives à l'encontre du phénomène de contrefaçon.

Les contrefaçons étudiées dans ce travail sont saisies indépendamment les unes des autres, à travers le monde et par différentes voies de distribution. Ces produits ont été facilement identifiés comme contrefaçons. L'inconnu réside dans la façon dont ils sont parvenus jusqu'au lieu de saisie, ainsi que dans leur origine. Jusqu'à ce que les réseaux ayant

produit et distribué ces contrefaçons soient démantelés, ces faits demeureront inconnus à moins que des indicateurs pertinents puissent permettre d'émettre des propositions.

Un certain nombre d'hypothèses de travail peuvent être émises. La première est qu'il s'agit pour la contrefaçon du produit étudié d'une organisation criminelle industrialisée.

La deuxième hypothèse émise est qu'il existe un seul producteur avec une capacité industrielle et un accès à des produits chimiques. L'existence d'une multiplicité de producteurs opérant près des lieux de saisie constitue alors l'hypothèse alternative.

L'allégation selon laquelle le phénomène ferait partie d'une criminalité organisée globale tend à favoriser la première hypothèse d'un unique producteur, pouvant cependant agir sur deux ou trois sites. Celui-ci aurait alors accès à des matières premières et contrôlerait toute la chaîne de distribution. Dans le cas de l'hypothèse alternative, favorisant la présence d'une multiplicité de producteurs, il pourrait exister un réseau de distributeurs dont certains recevraient le produit contrefait. Ces grossistes s'organiseraient alors indépendamment, à une échelle locale, par exemple pour l'emballage ou le conditionnement. Chacune de ces deux situations pourrait être appuyée par un certain nombre d'observations.

Dans l'hypothèse d'un unique producteur, une grande uniformité dans les produits pourrait être supposée, ou une grande uniformité au sein des lots de production. Cependant, une diversité due à la disponibilité des matières premières, de leur coût ou de leur commodité pourrait être observée. L'analogie pourra d'autre part être effectuée avec les produits authentiques. Il est envisageable qu'il y ait une faible variabilité au sein des gélules authentiques, qu'elles soient fabriquées sur un site ou sur deux différents sites de production, et que ces gélules restent dans une gamme de contrôle de qualité vérifiée. Une faible intravariabilité au sein du premier site, au sein du deuxième site, ainsi qu'une faible intervariabilité entre les deux sites devraient donc être observées. En effet dû à un contrôle de qualité strict et permanent, la proposition peut être faite que les produits de référence authentiques présentent une faible intravariabilité, c'est-à-dire une faible variation de composition et de caractéristiques au sein des références étudiées.

En considérant l'hypothèse d'un unique producteur de contrefaçons mais de plusieurs unités de productions, des produits de consistance moindre par rapport aux produits

authentiques devraient alors être analysés. Une faible variabilité serait cependant observée dont découleraient plusieurs conséquences. Le même principe actif (PA) pourrait par exemple être détecté au sein des gélules, ou différents principes actifs seraient utilisés tandis que les mêmes excipients seraient identifiés. Afin de pouvoir regrouper ces caractéristiques, certains termes utilisés tout au long de cette thèse sont définis ci-dessous :

- La « production de principe actif » se caractérise par la synthèse chimique d'un principe actif suivant un mode opératoire invariable, laissant des traces et donc un profil de production donné. L'hypothèse posée est donc que des gélules composées de principe actif ayant été produites dans la même usine ou dans le même laboratoire possèdent un profil de production de principe actif similaire. Même si le contrôle de qualité n'est évidemment pas dans les priorités des contrefacteurs, la production sera tout de même moins variable que pour deux produits provenant d'unités de fabrication différentes. Le même type de raisonnement est appliqué à la production de gélules et des différentes pièces d'emballage.
- Une « unité de production pharmaceutique » est définie comme une usine ou un laboratoire produisant des gélules suivant une recette prédéfinie et plus ou moins fixe. Il s'agit de la première étape de production galénique. Ainsi la proposition effectuée est que deux gélules provenant de la même unité pharmaceutique possèdent une composition analogue.
- Un « lot de production » peut être défini comme une production regroupant granulation et encapsulation réalisée en une fois à un endroit donné, à un instant donné et dans des conditions de fabrication particulières. Il s'agit de la deuxième étape de production galénique. Deux gélules provenant du même lot de production auront été fabriquées dans la même unité pharmaceutique au même moment et dans les mêmes conditions, et seront supposées présenter les mêmes caractéristiques physiques et chimiques.
- Une « unité de production de blister » est une usine produisant des blisters suivant des directives données plus ou moins fixes. Il s'agit de l'emballage primaire des gélules. Ainsi deux blisters provenant de la même unité de production de blister seront supposés porter les mêmes informations.

- Une « unité de production de boîte » est définie comme une usine produisant des boîtes suivant des directives données plus ou moins fixes. Il s'agit de la première partie de l'emballage secondaire des gélules. Deux boîtes provenant de la même unité de production de boîtes seront donc supposées porter les mêmes informations.
- Enfin une « unité de production de notice » est une usine produisant des notices suivant des directives données plus ou moins fixes. Il s'agit de la deuxième partie de l'emballage secondaire des gélules. Deux notices provenant de la même unité de production de notices seront donc supposées porter les mêmes informations.

D'autre part l'hypothèse peut être émise que quelques indicateurs seraient suffisants pour classer une contrefaçon au sein d'une production. La mémoire structurée initialisée devrait de plus pouvoir être généralisable à la plupart des cas de contrefaçons.

Les résultats analytiques combinés aux informations géographiques et temporelles permettraient d'en conclure des renseignements sur la production. Une hypothèse opérationnelle pourrait alors être posée selon laquelle si un nouveau cas de contrefaçon apparaît, les résultats de cette étude aboutiraient à une nouvelle tactique de l'entreprise, par exemple par rapport à la stratégie analytique adoptée. Contrairement à la détection en laboratoire, qui, elle, ne présente pas de difficulté majeure, la capacité du consommateur et des organes de contrôle sur le terrain à distinguer le vrai du faux est un enjeu important de la problématique. Les résultats de l'étude pourraient alors également apporter une contribution majeure sur la détection du faux.

La première partie de cette thèse présente les matériels et techniques utilisés pour l'étude de contrefaçons de médicaments, de la détection à l'analyse menant au renseignement forensique. Le chapitre suivant est consacré aux résultats de l'analyse physico-chimique des médicaments et de leur emballage selon diverses variables, ainsi qu'aux liens obtenus entre les saisies. Enfin dans la troisième partie sont proposées une interprétation et une discussion des liens et du renseignement révélé. Plusieurs recommandations sont également proposées avant une conclusion sur les apports de cette thèse pour la lutte anti-contrefaçon.

Cette thèse a fait l'objet des publications et chapitre d'ouvrage suivants :

Dégardin, K., Roggo, Y., Margot, P., *Forensic Intelligence for Medicine Anti-Counterfeiting*.
En préparation.

Dégardin, K., Roggo, Y., Margot, P., *Understanding and Fighting the Medicine Counterfeit Market*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013. En impression.

Dégardin, K., Roggo, Y., Fischer, A., Margot, P., *Investigation of Suspected Counterfeit Pharmaceuticals : Test Strategy and Analytical Techniques*. Identification and Analysis of Counterfeit and Substandard Pharmaceuticals, ILM Publications, Chapter X, 2013. En impression.

Dégardin, K., Roggo, Y., Margot, P., Been, F., *Detection, Determination of Chemical Composition and Chemical Profiling of Counterfeit Medicines by Raman Spectroscopy*. European Pharmaceutical Review, 2011. 5(2011): p. 22-29.

Dégardin, K., Roggo, Y., Been, F., Margot, P., *Detection and Chemical Profiling of Medicine Counterfeits by Raman Spectroscopy and Chemometrics*. Analytica Chimica Acta, 2011. 705(1-2): p. 334-341.

Been, F., Roggo, Y., Dégardin, K., Esseiva, P., Margot, P., *Profiling of Medicine Counterfeits by Vibrational Spectroscopy*. Forensic Science International, 2011. 211(2011): p. 83-100.

Dégardin, K., Roggo, Y., Margot, P., *Evaluation de Spectromètres Portables Raman, Infrarouge et Proche Infrarouge pour la Détection de Contrefaçons de Médicaments*. Spectra Analyse, 2010. 276: p. 46-52.

Roggo, Y., Dégardin, K., Margot, P., *Identification of Pharmaceutical Tablets by Raman Spectroscopy and Chemometrics*. Talanta, 2010. 81(3): p. 988-995.

2 Méthodes d'analyse de contrefaçons de médicaments

2.1 Stratégie pour la détection de contrefaçons et l'analyse de leur composition chimique

Stratégie globale actuelle

Dès lors qu'une suspicion de contrefaçon est signalée à l'entreprise, plusieurs étapes sont effectuées jusqu'à l'obtention des résultats d'analyse et l'adoption de mesures pour la gestion du cas. Ces étapes sont présentées sur la Figure 1, qui schématise la stratégie encore adoptée au début de cette thèse.

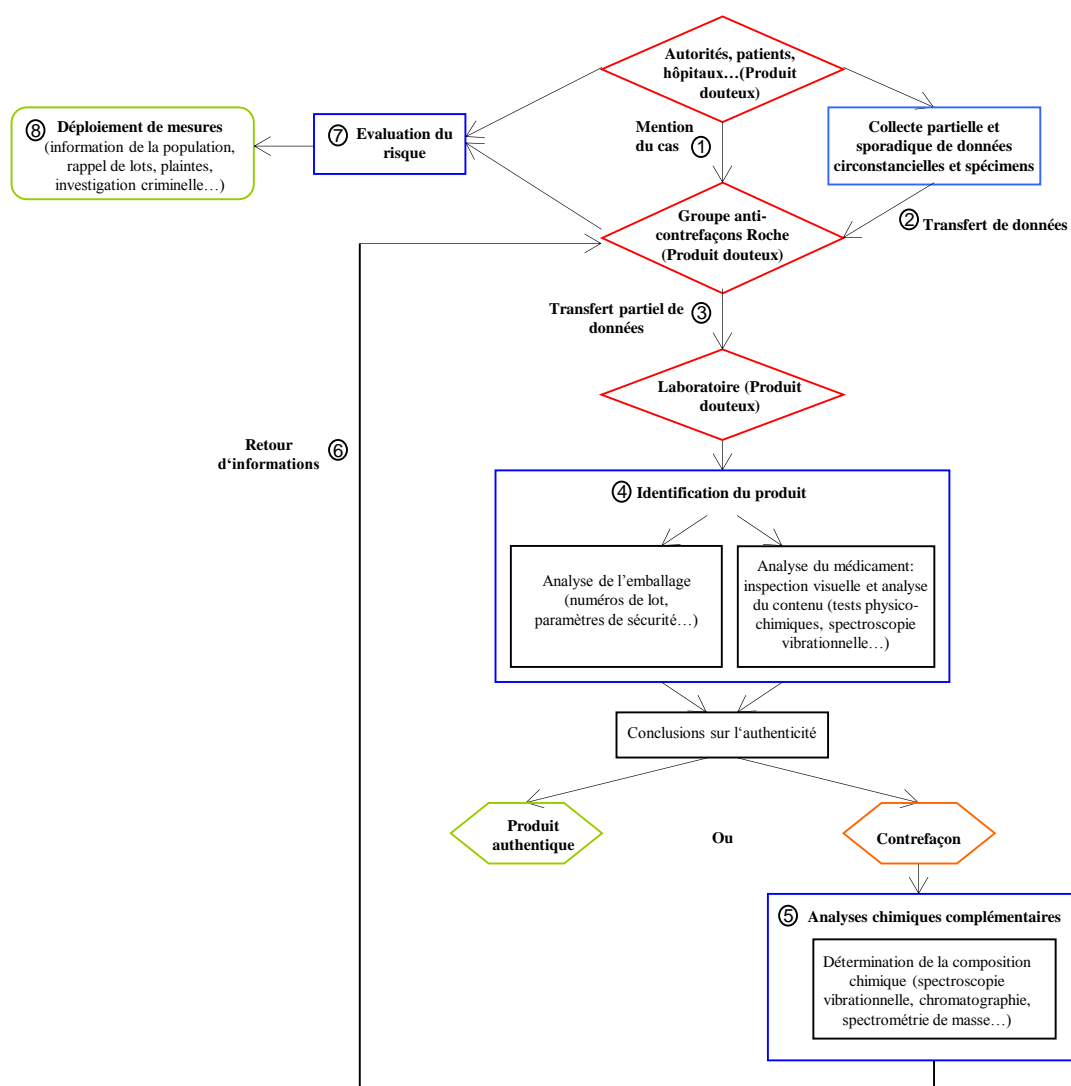


Figure 1 : Stratégie adoptée pour la détection de contrefaçons de médicaments et l'analyse de leur composition chimique

Les suspicions de contrefaçons proviennent généralement de plaintes formulées par un patient, un médecin ou une autorité publique et sont adressées au département anti-contrefaçons avant d'être redistribuées pour analyse de l'emballage et des médicaments eux-mêmes.

Il s'agit premièrement d'identifier les produits douteux et de détecter parmi eux les contrefaçons. Pour cela une étude détaillée de l'emballage est effectuée par inspection des caractéristiques visuelles et physiques et comparaison avec des références du produit authentique. L'analyse physico-chimique, effectuée au laboratoire, est effectuée soit par spectroscopie vibrationnelle, pour les solides (voir paragraphe ci-après), soit par d'autres méthodes adaptées aux liquides, comme la chromatographie.

Si un cas de contrefaçon est confirmé, d'autres analyses permettent lors d'une deuxième étape d'évaluer la composition chimique.

Les rapports d'analyse sont finalement transmis au groupe anti-contrefaçons qui prend alors les mesures nécessaires en accord avec les autorités concernées.

Méthodes de détection des contrefaçons

Une étude de l'emballage est premièrement effectuée pour l'identification du produit douteux, suivie d'une analyse chimique du médicament lui-même. Les détails sur la stratégie adoptée et les avantages de chaque technique sont présentés dans un chapitre d'ouvrage dédié aux contrefaçons de médicaments [50] et résumés dans un article [49]. Quelques précisions sur la manière de détecter les contrefaçons de produits solides sont cependant reprises ci-dessous, étant donné que les contrefaçons analysées dans ce travail ont été préalablement détectées par ces techniques.

La détection des contrefaçons étudiées est effectuée par deux techniques analytiques complémentaires. La première est la spectroscopie Raman associée à une méthode chimiométrique de machines à vecteurs de support. Plusieurs articles ont été publiés sur le développement de cette méthode et l'utilisation du Raman pour l'analyse des contrefaçons [37, 51, 52]. La spectroscopie Raman est chimiquement très sélective, notamment pour les principes actifs.

La deuxième méthode de détection utilise la spectroscopie proche infrarouge (PIR) couplée à l'analyse discriminante et a également été présentée dans un article [50]. Le PIR a l'avantage de tenir en compte les profils chimique et physique du produit analysé et d'être particulièrement sensible aux changements de composition des excipients.

Les contrefaçons de gélules X étudiées dans le cadre de ce travail ont été détectées très facilement par chacune des deux méthodes présentées.

Dans le cadre d'une recherche pour l'amélioration de la détection de contrefaçons de médicaments, une étude a été réalisée sur des spectromètres portables Raman, moyen infrarouge (MIR) et PIR, dont les résultats ont également été publiés [39]. L'objectif d'une telle instrumentation est de rendre possible l'authentification de médicaments sur le terrain, que ce soit à la douane ou lors de contrôles des autorités, pour que l'analyse puisse être effectuée en temps réel et de manière décentralisée et l'alerte ainsi lancée dans de brefs délais. Les spectres pourraient alors être envoyés au laboratoire pour intégration dans le processus de profilage.

Le principe du renseignement forensique et l'analyse des contrefaçons

Avec la globalisation des marchés et le développement de nouveaux moyens technologiques, l'utilisation des sciences forensiques et plus particulièrement du renseignement dans la police a permis de compléter et orienter plus efficacement les enquêtes de police traditionnelles, avec pour but principal la prévention des crimes [53].

Les sciences forensiques jouent un rôle intermédiaire entre les domaines de la science et du droit [54] et constituent un « ensemble de principes scientifiques et des méthodes techniques appliqués à la résolution de questions en matières criminelles, civiles ou réglementaires » [55].

Découlant d'une analyse rapide, logique et précise d'informations pertinentes, le renseignement forensique est à la fois une structure, un procédé et un produit ayant pour but l'investigation criminelle [54] [53]. Il permet d'appréhender le phénomène criminel et d'influencer les prises de décision, celles-ci pouvant ainsi réduire la criminalité. Le concept du renseignement forensique est résumé sur la Figure 2.

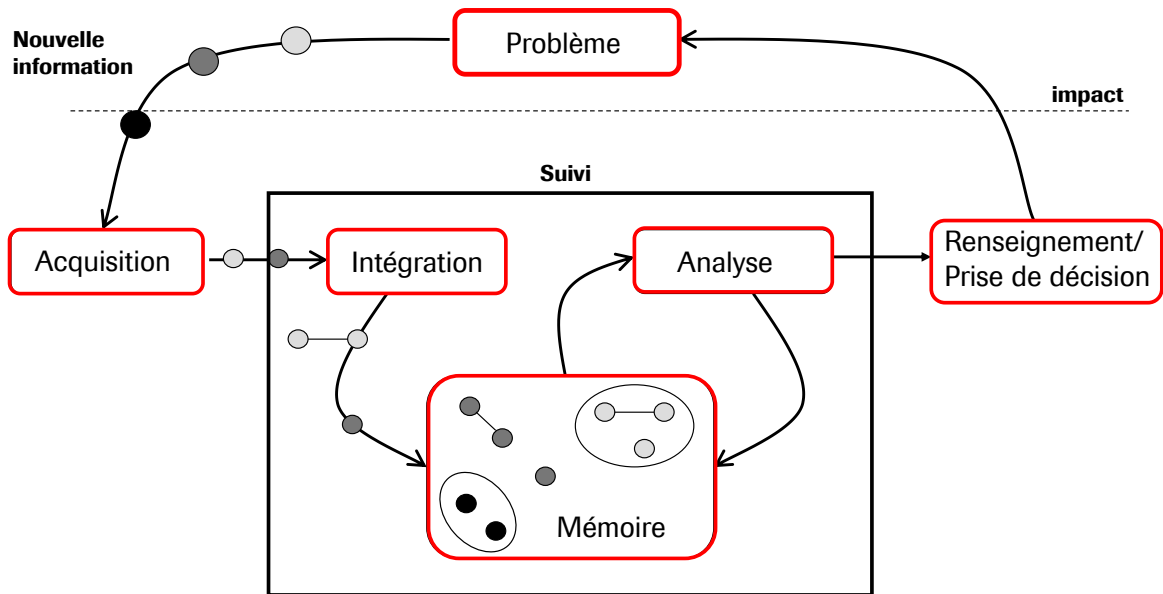


Figure 2 : Procédé du renseignement forensique (adapté de : Ribaux et Margot [54])

Une fois la problématique posée, la première étape du procédé menant au renseignement, comme indiqué sur la Figure 2, est l'acquisition de données intéressantes par diverses méthodes [54]. Des informations pertinentes sont ensuite extraites, intégrées puis organisées dans une mémoire - ou banque de données - structurée. L'analyse de ces informations est réalisée de manière itérative, de telle sorte que la mémoire organisée puisse être révisée avec chaque nouvelle acquisition. De cette analyse découlent des hypothèses reconstructives permettant une meilleure compréhension du phénomène, du renseignement et une prise de décision cohérente.

Le procédé du renseignement forensique peut être appliqué à l'analyse de la contrefaçon de médicaments, dans une étape suivant l'identification des contrefaçons et l'analyse de leur composition chimique. Le schéma proposé pour cette étude est ainsi présenté sur la Figure 3.

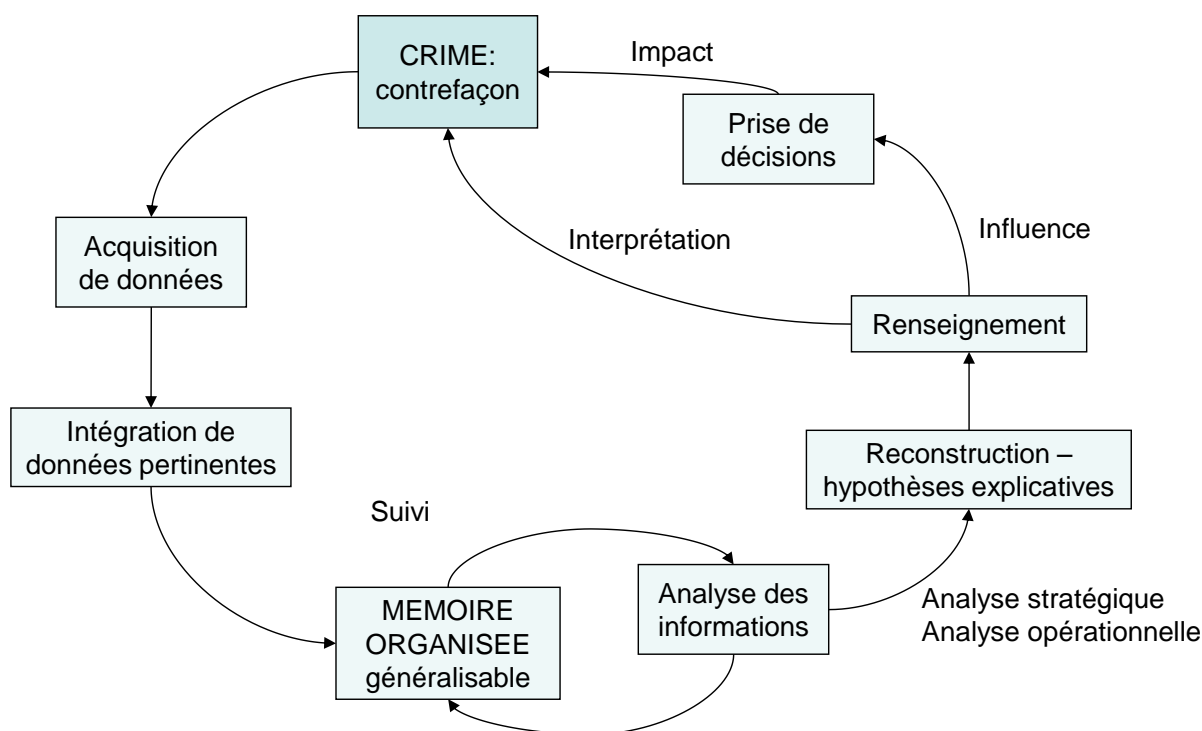


Figure 3 : Procédé du renseignement appliqué à l'analyse de contrefaçons (adapté de Ribaux et Margot [54], Ratcliffe [53])

La Figure 3 reprend les grands principes exposés sur la Figure 2. Les données acquises proviennent pour les contrefaçons étudiées de l'analyse chimique des gélules, de l'étude de leur emballage et des données de saisie disponibles. Les informations les plus pertinentes sont conservées et intégrées dans la mémoire organisée généralisable à tous types de médicaments.

Dans le cadre de cette étude, le phénomène de la contrefaçon est perçu grâce à une analyse stratégique et opérationnelle.

L'« analyse stratégique » s'attache de manière globale au phénomène même de contrefaçon ainsi qu'à l'étendue des problèmes qu'elle soulève, aux conclusions majeures du trafic des contrefaçons étudiées et de son impact, à l'endroit et à la façon dont les contrefaçons ont été produites, ainsi qu'à la stratégie à adopter pour lutter contre le phénomène. Au niveau de l'entreprise, des mesures concrètes peuvent en découler, comme le ciblage des pays à surveiller, notamment ceux où les industries productrices de contrefaçons ont été localisées.

L'« analyse opérationnelle » se concentre davantage sur l'étude même des contrefaçons disponibles et des liens observés, idéalement utilisés pour guider les enquêtes en cours [56]. A partir de l'analyse opérationnelle, il est possible de déterminer quel type de contrefaçon circule, comment celle-ci peut être détectée et quels sont les liens d'un nouveau

cas avec des cas précédemment étudiés. Le renseignement déduit de l'analyse opérationnelle peut particulièrement intéresser les investigateurs alors que celui provenant de l'analyse stratégique est davantage destiné aux personnes chargées de la prise de décision [46].

L'étude des contrefaçons est effectuée au niveau « source », avec l'analyse des composés utilisés. Elle est également réalisée au niveau « activité », par exemple avec l'analyse géographico-temporelle qui permet de comprendre l'étendue des réseaux de production et de distribution.

Aucune information sur d'éventuels « suspects » n'est disponible dans cette recherche et l'étude se limite donc aux relations entre les traces, c'est-à-dire, dans ce cas, les contrefaçons. Cependant une analyse criminelle est réalisée, dont le but est de mettre en évidence les relations entre les informations de criminalités et d'autres informations significatives [57], ici les données chimiques et de l'emballage.

Des hypothèses explicatives et une reconstruction du phénomène criminel et du renseignement découlent alors de l'étude, et permettent de mieux comprendre le marché, notamment en reliant les saisies par un nouveau type d'informations basées sur les produits mêmes de l'action illicite.

2.2 Matériel utilisé pour le profilage

2.2.1 Type de matériel analysé

Contrefaçons étudiées

Le choix du type de produit analysé s'est porté pour une question de disponibilité sur des gélules souvent contrefaites chez Roche. Celles-ci, nommées par soucis de confidentialité « gélules X », sont néanmoins connues des membres du jury de thèse. Le produit n'est en réalité que le prétexte au développement méthodologique et intellectuel des moyens de lutte.

Trente-trois saisies effectuées entre 2004 et 2010 ont été étudiées pour le développement de la méthodologie de profilage.

L'emballage consiste pour le produit choisi en blisters, boîtes et notices d'utilisation. Chaque élément du produit contrefait qui s'est révélé disponible, gélule ou pièce d'emballage, a été analysé pour cette étude. De cette manière des informations ont pu être obtenues sur les contrefaçons aux différentes étapes de production.

La qualité représente un coût, du temps et du personnel qualifié. Les producteurs de contrefaçons sont donc beaucoup moins soucieux de la qualité de leurs produits. La recette chimique peut varier en proportion ou en composés en fonction des excipients et/ou principes actifs disponibles. Les contrefaçons sont donc vraisemblablement de consistance moindre par rapport aux produits authentiques et en dehors des domaines de tolérance de ces derniers. Cependant, il serait raisonnable de penser que les contrefacteurs ne changent pas la recette de leurs gélules tant qu'ils parviennent à les vendre et à donner le change par rapport aux produits authentiques.

Associées aux contrefaçons, quelques données de saisies ont également été relevées dans le but de fournir des informations circonstanciées sur la distribution des produits contrefaits.

Ces données consistent premièrement en un numéro de référence de saisie, ici masqué en numéro de #1 à #33. Le pays ou la ville de saisie ainsi que d'éventuelles informations sur la provenance et la destination ont également été étudiés. D'éventuels liens suspectés lors d'investigations, la date de saisie, la quantité saisie et le type de saisie, comme par exemple la pharmacie, ont d'autre part été relevés.

Les données de saisie fournissent des informations importantes dans le cadre d'une étude forensique. Elles ont ici été utilisées afin d'éclairer les liens obtenus par l'analyse des gélules et de l'emballage et apporter des indices sur le fonctionnement du phénomène de contrefaçon. Il s'agit d'informations dissociées des analyses chimiques et d'emballage, et obtenues par des enquêtes traditionnelles. Ainsi si deux saisies ont d'après les investigateurs une origine commune, cette information sera conservée pour tester les liens obtenus par l'étude des gélules et de l'emballage. Cependant, ces informations de saisies n'ont pas été relevées de manière systématique à l'origine et sont souvent soumises à confidentialité, ce qui explique qu'elles sont parfois manquantes ou incomplètes.

Produits authentiques étudiés

L'utilisation de produits authentiques de référence est indispensable dans le processus de profilage des contrefaçons. En effet, les caractéristiques des contrefaçons doivent premièrement être analysées par rapport aux produits authentiques. Ainsi la pertinence et le taux de non-conformité des variables utilisables pour le profilage peuvent être évalués. Les résultats obtenus avec les contrefaçons sont donc systématiquement comparés pour chaque variable à ceux des produits authentiques.

Les médicaments authentiques sont les seuls produits de cette étude qui proviennent avec certitude du même fabricant. Les gélules authentiques sont produites suivant une recette fixe et leur qualité est continuellement contrôlée. Au sein du contrôle qualité, toutes les caractéristiques physico-chimiques des gélules sont testées et doivent appartenir à des gammes strictes de concentration, masse et taux de dissolution. Il en est de même pour les emballages, pour lesquels un même type est invariablement reproduit par pays de production et de destination. L'hypothèse d'une faible intravariabilité des produits authentiques sera testée et mesurée pour les gélules ainsi que pour l'emballage.

2.2.2 Stratégie d'échantillonnage

Spécimens et échantillons de contrefaçons

Toutes les saisies de contrefaçons de gélules X encore disponibles, au nombre de 33, ont été rassemblées et analysées lors de cette étude. A leur première arrivée au laboratoire, les gélules ont été identifiées et, dans le cas de contrefaçons, seuls les composés majoritairement présents dans les gélules ont été relevés. L'analyse de l'emballage avait été effectuée dans un autre département, dans le seul but de détecter les contrefaçons et non de comparer les emballages contrefaits entre eux. Une nouvelle analyse dans le cadre de cette thèse était donc indispensable.

D'autre part, entre la saisie et l'analyse finale des contrefaçons, différents acteurs sont intervenus : patients, médecins ou encore douaniers, département des plaintes, groupe anti-contrefaçon, premiers analystes de l'emballage, premiers analystes des gélules, à nouveau groupe anti-contrefaçon, puis finalement laboratoire pour le profilage. De nombreux intermédiaires ayant eu accès aux produits contrefaits, l'analyse de traces de manipulation laissées par les contrefacteurs, comme les empreintes ou les microtraces, s'avère inutile car vraisemblablement non pertinente. Le support de l'emballage ainsi que l'information contenue sur celui-ci peuvent théoriquement être tous les deux étudiés. Etant données les conditions de conservation assez mauvaises de l'emballage, le nombre d'intermédiaires ayant manipulé les produits et les moyens d'analyse à disposition, seuls les données inscrites sur les documents et les logos ont été analysés. L'étude des contrefaçons se limite donc aux gélules intactes, de préférence celles encore sous blister, ainsi qu'aux informations « extérieures » des blisters, boîtes et notices.

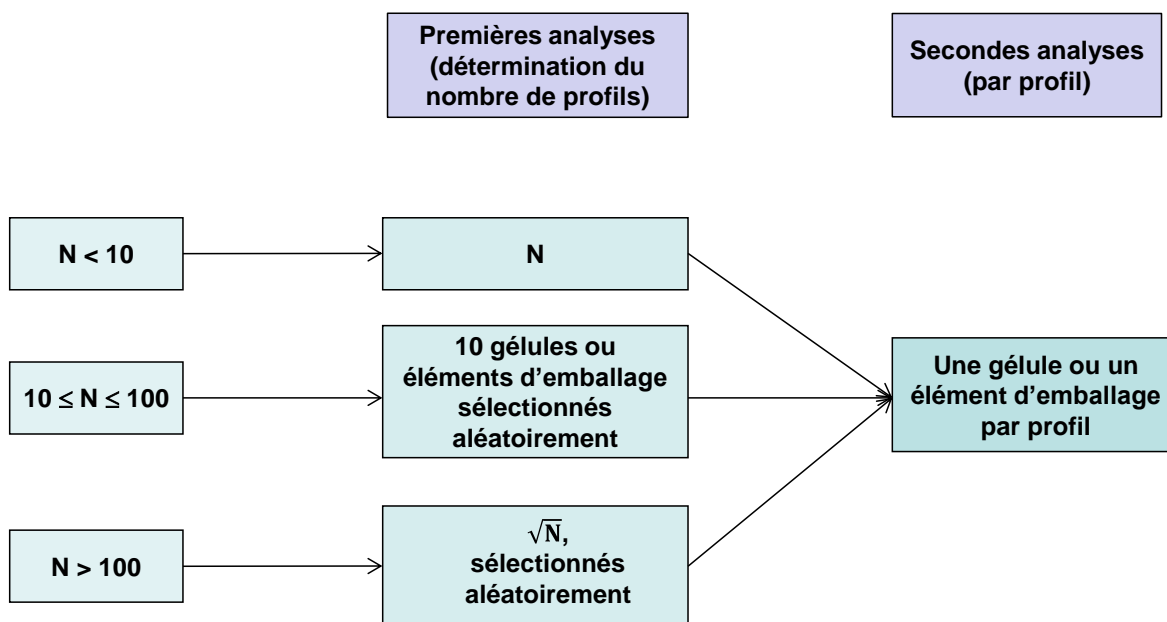
La deuxième conséquence du nombre important d'acteurs impliqués est la perte de données. A l'origine, peu d'éléments ont été systématiquement envoyés pour identification, et lors de saisies importantes, l'échantillonnage n'a pas nécessairement été effectué de manière

correcte. Des éléments ont de plus été confisqués lors des saisies, ou, par la suite, détruits ou perdus. Des pertes au niveau des éléments étudiés, notamment pour l'emballage, ont donc dû être constatées, et souvent peu de gélules sont restées disponibles par saisie. Cependant, ces traces, laissées par les contrefacteurs, subsistent et constituent les seuls vestiges du crime. Ces spécimens seront donc néanmoins utilisés, afin d'aider à la formulation d'hypothèses explicatives.

Selon les saisies, un nombre différent de contrefaçons s'est trouvé disponible pour analyse. Pour certaines saisies, une seule gélule ou une seule pièce d'emballage a été conservée. Ces spécimens ne sont donc pas nécessairement représentatifs de la saisie, mais restent cependant analysables et sont potentiellement très utiles dans l'analyse forensique du phénomène. Quelle que soit leur qualité et leur quantité, toutes les pièces restantes doivent être étudiées afin de ne pas manquer d'éventuels liens entre saisies.

Plusieurs centaines de gélules ont été collectées et conservées pour certaines saisies. Par conséquent un échantillonnage s'est imposé pour leur étude. Une saisie entière ne peut pas être analysée de manière systématique, pour des raisons de coût et de main d'œuvre. L'échantillonnage sur les gélules et sur l'emballage permet d'obtenir un assortiment homogène et représentatif de la saisie. En effet il est possible qu'une saisie, appelée « multiprofil », présente plusieurs profils au niveau des gélules ou de l'emballage. Ce phénomène est courant dans le domaine des stupéfiants et se présente lorsque des lots de production sont mélangés [56]. Un échantillonnage correct doit alors être effectué car si les différents profils ne sont pas détectés, des liens ne pourront être observés alors qu'ils existent [58]. Ce « linkage blindness » est identifié comme la source majeure d'échecs dans l'investigation de phénomènes criminels. Il résulte en une perte d'informations. Lors de l'analyse des contrefaçons, il est donc essentiel d'estimer le nombre de profils détectés au sein d'une saisie.

L'échantillonnage employé dans cette étude est présenté sur la Figure 4.



N = Nombre de gélules ou d'élément d'emballage disponibles

Figure 4 : Procédé d'échantillonnage utilisé pour la sélection de gélules et pièces d'emballage à analyser [59]

L'échantillonnage des premières analyses, permettant de déterminer le nombre de profils par saisie, a été effectué suivant une méthode suggérée par « the United Nations Office on Drugs and Crime » [59]. Suivant le nombre de gélules ou d'éléments d'emballage à disposition, l'échantillonnage a en effet été réalisé de manière différente. Après les premières analyses, le nombre de profils au sein d'une même saisie a pu être déterminé. Considérant toutes les gélules et éléments identiques au sein d'un même profil, sur la base des variables étudiées, une seule gélule ou un seul élément d'emballage par profil a alors été analysé(e).

Le nombre de gélules et pièces d'emballage saisis, puis disponibles pour analyse et enfin analysés est présenté dans le Tableau 1.

Numéro de saisie	Lieu de saisie	Type de saisie	Date de saisie	Gélules			Boîtes	Blisters	Notices
				Nombre de gélules saisis	Nombre de gélules disponibles pour analyse	Nombre de gélules mesurées pour l'étude du nombre de profils	Nombre de boîtes analysées	Nombre de blisters analysés	Nombre de notices analysées
#1	N.A.	N.A.	2004	>1	1	1	0	0	0
#2	Bangladesh	N.A.	2004	>13	13	10	0	0	0
#3	Egypte	N.A.	2004	>1	1	1	0	0	0
#4	Egypte (Hurghada)	Pharmacie	2004	N.A.	0	0	1	1	0
#5	Internet (Etats-Unis)	Internet	11.2005	>2	2	2	0	0	0
#6	Libye	Transit	12.2005	>4	4	4	0	0	0
#7	Corée	Pharmacie	02.2006	168	83	10	1	4	1
#8	Turquie	Transit	02.2006	1 426	14	10	0	1	0
#9	Egypte	Pharmacie	04.2006	208	151	12	2	8	0
#10	Egypte (Hurghada)	Pharmacie	05.2006	151	78	10	1	4	0
#11	Egypte	Pharmacie	05.2006	65	36	10	0	2	0
#12	Egypte (Hurghada)	Pharmacie	06.2006	38	15	10	0	1	1
#13	Egypte (Hurghada)	Pharmacie	09.2006	697	609	25	7	10	0
#14	Egypte	Pharmacie	09.2006	29	8	8	1	1	1
#15	Internet (Etats-Unis)	Internet	09.2006	120	21	10	0	1	1
#16	Egypte	Pharmacie	10.2006	N.A.	0	0	1	0	1
#17	Turquie	N.A.	10.2006	168	73	10	1	4	1
#18	Internet (Etats-Unis)	Internet	11.2006	131	88	10	0	4	1
#19	Internet (Autriche)	Internet	04.2007	68	1	1	0	0	0
#20	Egypte (Hurghada)	Pharmacie	07.2007	400	1	1	0	0	0
#21	Egypte (Hurghada)	Pharmacie	06.2007	168	1	1	0	0	0
#22	Internet (Grande-Bretagne)	Internet	07.2007	21	1	1	0	0	0
#23	Philippines	Pharmacie	03.2008	21	17	10	1	1	1
#24	Internet (N.A.)	Internet	06.2008	48	31	10	1	0	1
#25	Egypt	Pharmacie	10.2008	94	4	4	0	1	0
#26	Bangladesh	Pharmacie	11.2008	168	159	13	2	8	0
#27	Egypte	Pharmacie	11.2008	9	4	4	1	1	1
#28	Thaïlande	Hôpital	04.2009	90 000	0	0	2	0	0
#29	Syrie	Transit	06.2009	42	2	2	1	2	0
#30	Syrie	Transit	06.2009	84	2	2	1	4	1
#31	Jordanie/Israël	Transit	12.2009	20 000	1	1	0	0	0
#32	Internet (Etats-Unis)	Internet	01.2010	42	10	10	2	4	1
#33	Internet (Japon)	Internet	02.2010	42	10	10	0	0	0
#34	France (Mulhouse)	Transit	07.2011	210	10	10	0	1	0
#35	Bangladesh (Dhaka)	Pharmacie	11.2011	84	10	10	1	1	0
#36	Internet (Grande-Bretagne)	Internet	02.2012	84	84	10	1	4	1
#37	Internet (Etats-Unis)	Internet	06.2012	33	33	10	0	4	0
#38	Internet (Irlande)	Internet	09.2011	42	42	10	0	2	0
Total	N.A.	N.A.	N.A.	>115 050	1620	263	28	74	13

Tableau 1 : Nombre d'éléments disponibles et analysés par saisie (N.A. : non disponible)

Le nombre de gélules saisies est parfois bien supérieur au nombre de gélules disponibles pour analyse (Tableau 1). Il en est de même pour les éléments d'emballage, souvent manquants pour l'étude. Ceci constitue une limite qui pourrait par la suite être évitée. Cependant pour certaines saisies, quelques photos de tout ou partie de l'emballage ont été conservées, rendant certaines données comme les numéros de lot tout de même disponibles.

Les contrefaçons utilisées pour le développement de la méthode de profilage représentent 33 saisies constituées de gélules et/ou parties d'emballage. Presque toutes les saisies contiennent des gélules et dans la majorité des cas, des boîtes et des blisters, les notices étant plus rarement disponibles.

Tester la méthode de profilage des gélules et de l'emballage est nécessaire afin de vérifier qu'elle répond aux besoins et objectifs de départ. Les saisies #34 à #38, effectuées en 2011 et 2012 après le développement de la méthode, constituent cinq saisies test. Elles ne sont pas utilisées pour l'exploitation des résultats et le renseignement mais exclusivement pour tester la méthode et la réviser si nécessaire. Ces saisies constituent un set très limité. Néanmoins dans le futur, chaque nouveau cas étudié permettra de tester à nouveau la méthode.

Echantillons authentiques de référence

Des échantillons provenant de six lots de production de gélules authentiques ont été sélectionnés comme références. Parmi les lots choisis figurent les deux uniques sites de production Roche des gélules X. Leur introduction dans l'étude permet de donner une indication de la reproductibilité et du contrôle de qualité du procédé de fabrication au sein de l'entreprise. Quatre des six lots de production étudiés ont de plus subi un test de stabilité, pouvant simuler des mauvaises conditions de stockage. Ces quatre lots sont composés de gélules, blisters, boîtes et notices, tandis que les deux lots restants ne présentent pas d'emballage. La même règle d'échantillonnage a été suivie que pour les contrefaçons, ce qui correspond ici à 10 gélules par lot de production.

Le Tableau 2 résume les caractéristiques des références étudiées ainsi que le nombre de gélules et d'éléments d'emballage ayant été mesurés.

Numéro de lot	Gélules				Boîtes		Blisters	Notices
	Caractéristiques des gélules		Nombre de gélules		Caractéristiques des boîtes (type)	Nombre de boîtes disponibles et analysées	Nombres de blisters disponibles et analysés	Nombre de notices disponibles et analysées
	Site de production	Test de stabilité	Nombre de gélules mesurées pour l'étude du nombre de profils	Nombre de gélules mesurées par profil				
R1	Site 1	Oui	10	0	Amérique du Sud et Caraïbes	1	2	1
R2	Site 1	Oui	10	0	Russie	1	1	1
R3	Site 2	Oui	10	0	Arabie Saoudite	1	3	1
R4	Site 2	Oui	10	0	Arabie Saoudite	1	4	1
R5	Site 1	Non	10	0	-	0	0	0
R6	Site 1	Non	10	1	-	0	0	0

Tableau 2 : Caractéristiques et nombre d'éléments analysés par lots de production de référence

Le nombre d'échantillons de référence disponibles sous boîte est limité et seulement trois types d'emballage sont analysables (Tableau 2). Plus de 80 types d'emballage étant fabriqués par l'entreprise, en fonction des pays de distribution, tous ne peuvent être obtenus. Des logiciels internes permettant de visualiser tous les types utilisés ont donc été consultés afin de combler ce manque et avoir une meilleure compréhension du procédé d'emballage. Les caractéristiques de l'emballage authentique peuvent ainsi être premièrement comparées avec celles des contrefaçons. Dans un deuxième temps, les données internes représentent également un moyen d'évaluer la représentativité des caractéristiques des emballages authentiques et leur variabilité en fonction du type d'emballage.

Référence de principe actif

Un principe actif, la sibutramine, a été identifié dans plusieurs gélules contrefaites. Une référence de sibutramine a donc été commandée afin de pouvoir comparer les différents profils de production entre les gélules contrefaites. La référence a été acquise auprès de l'entreprise Kemprotec Ltd. (Middlesbrough, Grande-Bretagne).

2.3 Méthodes pour le développement du profilage

2.3.1 Méthodologie

Afin que des informations sur les différentes étapes de production de contrefaçons puissent être obtenues, les gélules ainsi que les différentes parties de l'emballage ont été analysées. Les données de saisie ont également été étudiées, de manière à disposer d'informations circonstanciées sur la distribution des contrefaçons.

Les principales étapes de la production des médicaments sont illustrées sur la Figure 5.

Principales étapes de production	Production chimique	Production galénique		Production de l'emballage		
Etapes de production	Synthèse du Principe Actif	Recette	Granulation, encapsulation	Emballage primaire: production de blisters	Emballage secondaire: production de boîtes	Emballage secondaire: production de notices
Unité de production	Production du Principe Actif	Unité de production pharmaceutique	Lot de production	Unité de production de blisters	Unité de production de boîtes	Unité de production de notices
Traces laissées par les contrefacteurs	Profil de production de Principe Actif	Composition chimique	Caractéristiques physico-chimiques	Caractéristiques de blisters	Caractéristiques de boîtes	Caractéristiques de notices



Figure 5 : Principales étapes de production d'un médicament et unités de fabrication associées. A chaque étape, des traces laissées par les contrefacteurs peuvent être analysées.

La Figure 5 présente les étapes principales de la production chimique et galénique des gélules ainsi que la production de leur emballage. La plupart du temps ces étapes sont également effectuées par les contrefacteurs. Par conséquent des traces sont susceptibles d'être laissées à chaque étape [60]. L'étude de ces traces permet alors de relier les saisies aux différentes étapes de production.

Par la suite les résultats des analyses et les interprétations proposées seront ainsi exposés par rapport aux unités de production concernées :

- L'étape de synthèse du principe actif, lorsque les médicaments contrefaits en contiennent, peut être évaluée par rapport au profil de production (Figure 5). La présence de traces de production, comme par exemple les molécules analogues du

principe actif, est alors étudiée. Les profils de production obtenus sont ainsi représentatifs de la production du principe actif.

- La recette suivie par les contrefacteurs pour la fabrication des gélules est ensuite étudiée à travers l'analyse de la composition chimique. Le résultat permet de tester l'hypothèse que des gélules ont été fabriquées dans la même unité pharmaceutique.
- Ensuite la fabrication des gélules, c'est-à-dire la production galénique par granulation et encapsulation, est alors étudiée par leurs caractéristiques physico-chimiques. Cette étape est représentative de la fabrication des lots de production de gélules.
- L'emballage est finalement analysé par le biais des caractéristiques des blisters, boîtes et notices. Des informations sont alors obtenues sur les trois étapes de fabrication de l'emballage.

Les liens observés aux différentes étapes de la production chimique et galénique permettent d'établir une classification hiérarchisée des gélules à trois niveaux. Le niveau le plus haut est celui du profil de production de principe actif. Au deuxième niveau se situent les unités pharmaceutiques, tandis que le dernier niveau défini est celui des lots de production.

Les liens obtenus entre les emballages peuvent être définis à l'échelle des unités de blisters, des boîtes et des notices.

2.3.2 Processus d'analyse

Lorsque des produits douteux parviennent au laboratoire, la première étape consiste à détecter s'ils sont authentiques ou contrefaits. Un processus analytique de routine permettant souvent une différenciation rapide a pour cela été mis en place.

Les produits qui sont contrefaits font alors l'objet d'analyses dans un but de profilage. Les contrefaçons sont évaluées et mesurées relativement à plusieurs variables, puis comparées entre elles par le biais de ces variables. Les résultats sont interprétés de manière à évaluer dans un premier temps la pertinence des variables utilisées. Ensuite lorsque les variables sont sélectionnées, le nombre de profil par saisie est étudié. Les concordances et discordances entre les différentes saisies, ou profils en cas de saisies multiprofiles, peuvent alors être observées et expliquées.

Les procédés et principes suivis pour l'analyse des contrefaçons sont les suivants :

- Les analyses s'effectuent globalement du général au particulier. Ceci signifie par exemple que pour les boîtes, une analyse macroscopique est d'abord réalisée pour finir sur une analyse plus détaillée, par exemple des logos de sécurité.
- Les caractéristiques acquises comme de potentiels défauts sur les logos, particulièrement intéressantes, sont étudiées après les caractéristiques de fabrication.
- Si des analyses destructives doivent être effectuées, une partie des spécimens est conservée pour d'éventuelles analyses futures.
- La priorité est donnée aux variables les plus pertinentes dans le processus d'analyse et d'interprétation.
- L'hypothèse peut être émise que quelques variables suffisent à classifier les contrefaçons au sein d'une production. Un lien observé entre deux saisies grâce à une de ces variables suffira à lier ces saisies au niveau d'analyse considéré, chimique ou d'emballage.
- D'autres variables moins discriminantes sont conservées afin d'obtenir des informations pour le renseignement, par exemple concernant la qualité du travail des contrefacteurs.

2.3.3 Sélection de variables

Critères de sélection des méthodes

Les méthodes d'analyse, et donc les variables qui en découlent, ont été évaluées suivant plusieurs critères. Seules quelques-unes ont été retenues pour l'analyse des contrefaçons.

Le paramètre le plus important dans le choix des variables est probablement leur pertinence. Il est en effet nécessaire qu'elles soient les plus caractéristiques possible de l'activité de contrefaçon. Si deux contrefaçons de saisies différentes présentent par exemple les mêmes erreurs au niveau des dates de production et d'expiration, alors cette variable sera considérée comme pertinente. A l'inverse si deux contrefaçons possèdent des caractéristiques communes qui peuvent être le fruit de coïncidences, par exemple en étant copiées directement sur le produit authentique, la variable correspondante sera nettement moins intéressante. Les éléments faisant appel à la créativité des contrefacteurs, comme le logo de sécurité ou la

composition des gélules, sont d'autant plus pertinents. La variable étudiée doit également être analysable sur un maximum de contrefaçons.

A la notion de pertinence sont liées celles de représentativité et de pouvoir discriminant. Le pouvoir discriminant, mesure de la sélectivité d'une technique, est important car il permet de déterminer la priorité des méthodes. De plus, le nombre de variables doit être réduit de manière à éviter le nombre de données redondantes et à limiter le temps d'analyse.

Certaines variables d'analyse chimique nécessitent de tenir en compte la sensibilité des méthodes. Une faible limite de détection des composés est parfois nécessaire, par exemple dans le cas de l'analyse de traces provenant d'un processus de fabrication.

Les techniques utilisées doivent présenter un maximum de fiabilité. Ce terme regroupe premièrement celui de précision des méthodes, c'est-à-dire leur reproductibilité, fait de retrouver les mêmes résultats entre différents opérateurs. La fiabilité est également évaluée par la répétabilité de l'appareillage, qui permet de délivrer les mêmes valeurs entre deux mesures d'un même échantillon. Enfin la fiabilité d'une technique réside dans l'exactitude des résultats obtenus, ce qui signifie que ceux-ci doivent coïncider avec les valeurs vraies ou les valeurs définies par des méthodes de références.

La rapidité de l'analyse est un des critères à privilégier, étant donné que si un cas de contrefaçon est détecté, il convient de l'analyser le plus rapidement possible, « la meilleure information [étant] inutile si elle arrive trop tard » [61]. De plus si le processus d'analyse est trop long, il risque de ne pas être appliqué.

Plus les techniques sont simples, mieux elles sont accueillies. Le développement de la méthode peut être complexe tant que le processus final nécessite le moins de personnel spécialisé possible. Le coût en termes de personnel, équipement et application en routine est donc également à tenir en compte.

Les qualités de chaque variable analysée seront décrites au cours de la présentation des résultats, de manière à évaluer leur apport pour le profilage des gélules et celui de l'emballage.

Variables sélectionnées

Les traces laissées par les contrefacteurs à chaque étape de fabrication sont analysées par différentes méthodes. Le set de variables correspondant permet d'effectuer un profilage des gélules et de l'emballage, ainsi que présenté sur la Figure 6.

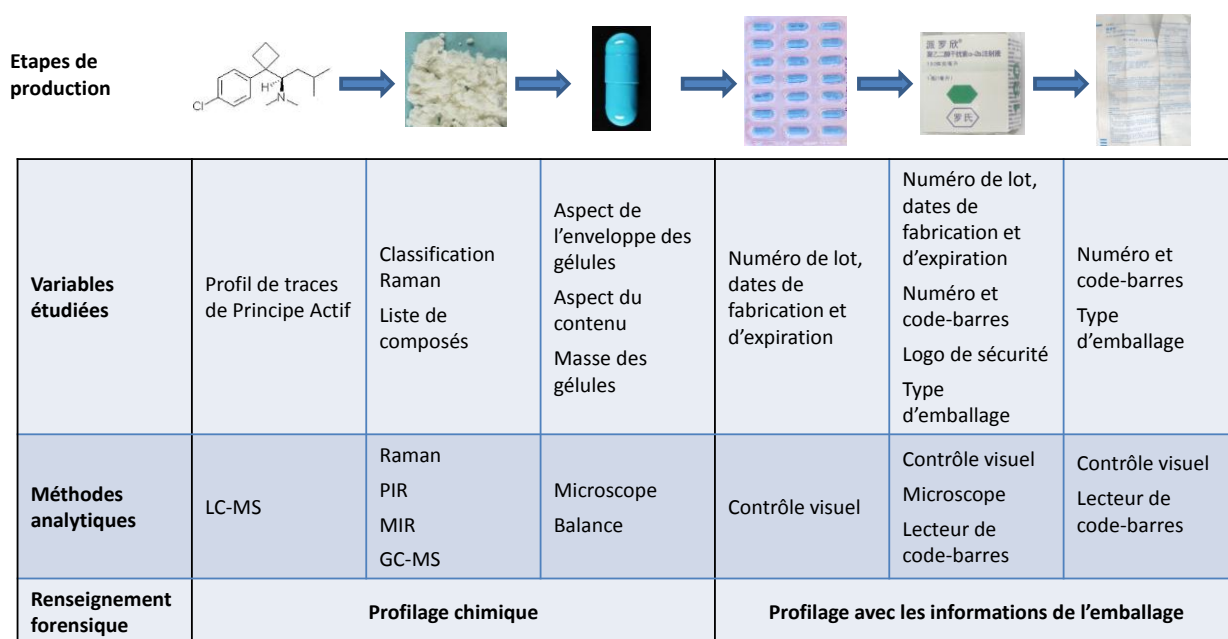


Figure 6 : Principales étapes de production d'un médicament et méthodes utilisées pour leur analyse. Les variables étudiées sont indiquées par étape de production, ainsi que les méthodes analytiques correspondantes. Les trois premières étapes nécessitent un profilage chimique et les trois suivantes, un profilage de l'emballage.

LC-MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse

PIR : spectroscopie proche infrarouge

MIR : spectroscopie moyen infrarouge

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Les variables sélectionnées pour l'étude de chaque étape de production ainsi que les méthodes permettant leur analyse sont présentées ci-après :

- La première variable considérée pour le profilage des gélules, lorsqu'un principe actif est présent, est le profil de trace du principe actif. Ce profil est déterminé par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS).

- La composition chimique des gélules est identifiée par spectroscopie vibrationnelle - Raman, PIR, moyen infrarouge (MIR) - et par chromatographie en phase gazeuse associée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Par la suite la classe Raman des gélules est déterminée par analyse des spectres Raman couplée à une méthode de chimiométrie.
- Les caractéristiques physico-chimiques des gélules sont alors étudiées grâce à l'aspect du contenu de la poudre, l'aspect de l'enveloppe et la masse. Une simple inspection au microscope et des pesées sont pour cela suffisantes.
- Les caractéristiques des blisters sont étudiées par contrôle visuel du numéro de lot et des dates de fabrication et d'expiration.
- Plusieurs variables sont ensuite analysées sur les boîtes par contrôle visuel, microscope et lecteur de code-barres. Il s'agit du numéro de lot et des dates de fabrication et d'expiration, du logo de sécurité, du numéro de boîte et du code-barres, ainsi que du type d'emballage.
- Les notices sont finalement étudiées à travers le numéro de notice et le code-barres ainsi que le type d'emballage. Seuls un contrôle visuel et l'utilisation d'un lecteur de code-barres sont nécessaires.

Le résultat de l'analyse des contrefaçons et leur comparaison s'effectuent en fonction du type de variable sélectionnée. Une classe est parfois attribuée à chaque gélule ou élément d'emballage analysé(e), par exemple par méthode chimiométrique. Un simple relevé d'inscription permet selon d'autres variables d'avoir une comparaison rapide entre saisies. Il s'agit de comparer toutes les saisies ensemble, et non pas d'effectuer une comparaison au cas par cas [46].

2.4 Méthodes analytiques et instrumentation

2.4.1 Méthodes utilisées pour le profilage chimique des gélules

2.4.1.1 Analyse de la production du principe actif

Le contenu des gélules varie en fonction de la présence d'excipients et d'un principe actif. Dans 14 saisies de gélules contrefaites, de la sibutramine, un principe actif autre que celui employé dans les gélules authentiques, a en effet été détectée. Aucun autre principe actif n'a été identifié parmi les saisies disponibles. L'analyse des traces de la sibutramine est intéressante dans la mesure où elle permet d'obtenir des informations sur son profil de production.

Les gélules contenant de la sibutramine sont mesurées par le laboratoire de LC-MS pour l'analyse de traces. Le profil de production résultant est ensuite comparé entre les différentes saisies.

La méthode sélectionnée est basée sur de précédents travaux relatifs à l'analyse de la sibutramine [62] [63] [64].

Environ 5 mg du contenu de chaque gélule sont dissouts dans 10.0 mL d'un mélange eau/acétonitrile (50/50) contenant 10 mM de formate d'ammonium et 0.1% d'acide formique. Une aliquote de 0.5 mL est filtrée dans un flacon à chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et diluée avec 1.0 mL d'eau avant injection.

Les séparations HPLC sont effectuées sur un système Agilent series 1100 équipé d'un dégazeur, d'une pompe binaire à gradient de mélange à haute pression, d'un thermostat pour colonne HPLC, d'un passeur d'échantillons et d'un détecteur à barrettes de diodes PDA d'Agilent Technologies. L'HPLC est couplée à un spectromètre de masse LC-MS/MS avec quadripôle - trappe d'ions linéaire QTrap 4000 équipé d'une interface à électrospray (ESI) d'AB Sciex Instruments. Les conditions et paramètres d'analyse sont détaillés dans l'annexe 1. Les chromatogrammes et spectres de masse obtenus sont ensuite analysés de manière à déterminer et comparer les profils de production de principe actif pour chaque gélule mesurée.

2.4.1.2 Analyse des unités pharmaceutiques

L'analyse des unités pharmaceutiques produisant les gélules contrefaites est effectuée à travers l'étude de deux variables : la classification Raman des gélules ainsi que la liste des composés.

Classification Raman des gélules

La classification Raman des gélules contrefaites a premièrement pour but de détecter la proximité des profils chimiques de gélules appartenant à une même saisie. Ceci permet d'estimer le nombre de profils chimiques différents au sein d'une même saisie.

Cette méthode de classification Raman permet surtout, une fois le nombre de profils par saisies déterminé, d'évaluer la proximité de composition entre des gélules provenant de saisies différentes. De cette manière une classification des gélules peut être effectuée à l'aide de leur profil spectral Raman et de méthodes chimiométriques.

Méthodes chimiométriques

Plusieurs gélules sont mesurées par saisie à l'aide d'un spectromètre Raman, suivant la stratégie d'échantillonnage présentée. Les spectres Raman sont ensuite traités par plusieurs méthodes chimiométriques. La classification adoptée est basée sur l'Analyse en Composantes Principales (ACP) et sur des mesures de distance de corrélation, dont la performance et les caractéristiques sont déterminées par des courbes « Receiver Operating Characteristics » (ROC).

Une ACP (Figure 7) est premièrement appliquée sur le lot de spectres Raman afin d'estimer le nombre de groupes de contrefaçons sous-jacent.

Chaque spectre de contrefaçon est ensuite testé sur un modèle basé sur une ACP. A chaque entrée de spectre dans l'algorithme, une nouvelle ACP est calculée sur tout le lot, de manière à extraire l'information principale tout en réduisant la complexité du set. Les spectres les plus proches du spectre testé sont donc ceux retenus pour le classer.

Le spectre le plus proche finalement choisi pour attribuer une classe au spectre testé est sélectionné par la méthode de mesure de distances.

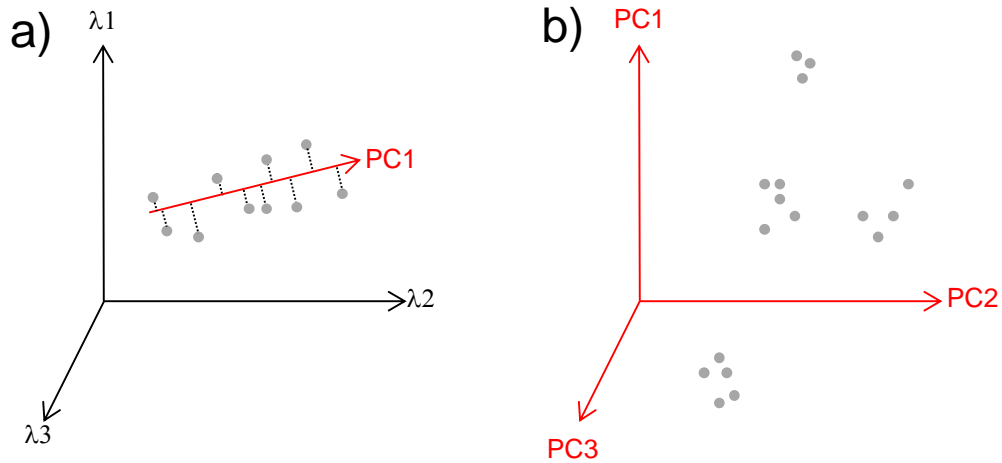


Figure 7 : Principe de l'ACP

L'ACP, méthode chimiométrique non supervisée, permet de réduire la dimensionnalité des données, ici spectrales. Les composantes principales (PCs), calculées par combinaison linéaire des variables initiales, présentent le maximum de variance entre les spectres.

L'ACP permet la représentation graphique de données spectrales dans un nouveau référentiel (défini par les premières PCs) afin de révéler de potentiels groupes sous-jacents.

Des distances sont alors calculées entre les spectres les plus proches sélectionnés par l'ACP et le spectre de la contrefaçon testée.

La méthode de mesure de distance retenue, la corrélation de Pearson, a été choisie après comparaison de sa performance par rapport aux autres méthodes de distance. Cette performance est évaluée par les courbes ROC, qui permettent de représenter le taux de vrais positifs (TP) en fonction du taux de faux positifs (FP) de deux populations. Ces paramètres permettent, avec l'aire sous la courbe (ASC), de comparer la performance de deux algorithmes (Figure 8).

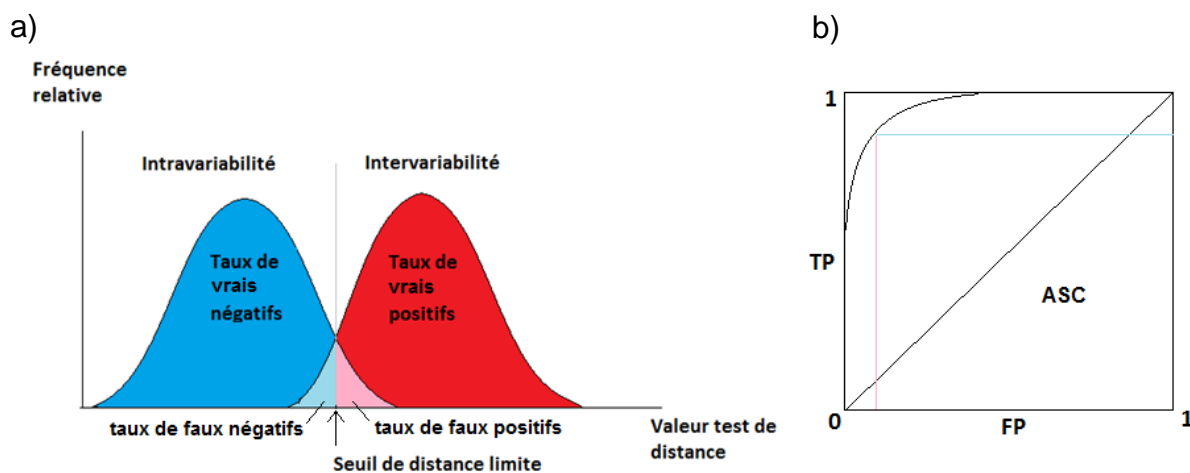


Figure 8 : Principe de la courbe ROC (adapté d'après Esseiva [65])

TP : taux de vrais positifs ; FP : taux de faux positifs ; ASC : aire sous la courbe

Lors de l'étude d'une méthode de classification, l'intravariabilité et l'intervariabilité d'une population, ou en l'occurrence d'un set de spectres, peuvent être représentées afin d'évaluer la meilleure méthode de classification ainsi que les meilleurs paramètres la caractérisant.

Une courbe ROC peut être tracée, représentant le taux de vrais positifs en fonction du taux de faux négatifs. Une aire sous la courbe élevée renseigne sur une bonne méthode de classification. Le type de mesure de distance ainsi que le seuil de distance pour la classification ont alors été choisis de manière à faire un compromis entre le taux de faux négatifs et le taux de faux positifs.

Spectromètre Raman

Un spectromètre de l'entreprise Kaiser Optical Systems est utilisé pour la classification Raman. Il s'agit d'un appareil RXN1 dispersif, équipé d'un laser à 785 nm et dont la puissance en sortie est de 260 mW. Une sonde PhAT permet de mesurer les comprimés, gélules ou poudres sur une surface correspondant à un diamètre de 6 mm. Un spectre moyen est alors généré, représentatif du contenu de l'échantillon. La gamme de mesure s'étend de 150 à 1 890 cm^{-1} et la résolution utilisée est de 5 cm^{-1} . Les paramètres d'analyse sont 3 secondes de temps d'acquisition et 10 scans. Trois spectres sont mesurés par gélule. Les gélules sont ouvertes avant l'analyse et leur contenu, sous forme de poudre ou granules, est introduit dans des flacons en verre de diamètre supérieur à celui du focus du

laser. Le verre n'est donc pas mesuré et son influence n'est ainsi pas observable sur les spectres.

La méthode de classification Raman a été développée par F. Been dans le cadre de son travail de Master. Pour les explications détaillées, notamment au niveau du descriptif des méthodes chimiométriques, il convient de se reporter aux articles correspondants publiés [45] [51].

Détermination des composés présents dans les gélules

Les composés des gélules contrefaites et authentiques sont premièrement déterminés par interprétation visuelle des spectres Raman, ceux-ci étant mesurés au préalable pour l'authentification des médicaments douteux et la classification Raman.

Lors de l'étape d'authentification, des spectres PIR sont également effectués sur des gélules intactes. Ces gélules sont alors remesurées ouvertes lors de l'étape de profilage afin d'effectuer l'interprétation des spectres et l'estimation de la composition.

La composition chimique déterminée par Raman et PIR est ensuite vérifiée par deux méthodes dites « support », la spectroscopie moyen infrarouge (MIR) et la GC-MS.

Une revue des méthodes analytiques utilisées pour la détermination de la composition des contrefaçons a été publiée dans un précédent ouvrage [50]. Les avantages et caractéristiques de chaque technique ne seront donc que brièvement énoncés ici.

Spectroscopie PIR

Les spectres PIR sont acquis avec l'appareil Nicolet Antaris II à Transformée de Fourier de Thermo Scientific. Le contenu des gélules est analysé en réflexion à travers des vials en verre. Les mesures sont effectuées sur la gamme de 4 000 à 10 000 cm^{-1} et les paramètres d'acquisition sont les suivants : résolution de 16 cm^{-1} , 32 scans et gain égal à 1. Trois spectres sont mesurés par gélule.

Une analyse visuelle des spectres est ensuite effectuée afin d'estimer les composés présents dans les gélules.

Spectroscopie MIR

Les résultats obtenus par le laboratoire de spectroscopie MIR ont ensuite été utilisés dans le but de vérifier la composition chimique des gélules contrefaites et authentiques identifiées lors de l'analyse spectrale Raman et PIR.

Le contenu des gélules est analysé à l'aide d'un microscope Nicolet Continuum FT-IR de Thermo Scientific. Les poudres ou granules sont d'abord broyées et homogénéisées dans un mortier. Après dilution du contenu dans une huile paraffinique (Nujol), les spectres sont mesurés en réflexion avec une résolution égale à 2 cm^{-1} , 32 scans, et une gamme allant de 650 à $4\,000\text{ cm}^{-1}$. Une analyse spectrale est ensuite effectuée pour l'identification des composés chimiques.

GC-MS

L'appareil utilisé pour l'analyse de GC-MS, de l'Institut de Police Scientifique, est le chromatographe 6890 d'Agilent®. Le contenu des gélules a d'abord été broyé et homogénéisé à l'aide d'un mortier. Pour chaque gélule, deux spécimens pesant chacun environ 8 mg ont ensuite été prélevés à partir de la poudre. Chacune des deux parties a été dissoute dans un mélange à 5 pour 1 de chloroforme et pyridine et contenant 1 mg/mL de standard interne hénéicosane ($\text{C}_{21}\text{H}_{44}$). Une des deux parties de la poudre a été dérivatisée par triméthylsilylation par ajout de 100 μL de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoroacétamide. Puis les deux parties ont été portées avant analyse à 80°C pendant une heure. Une colonne capillaire HP-5, à 5% de phénylméthylsiloxane, ayant pour caractéristiques 30 m de long, 0.25 mm de diamètre interne et 0.25 μm d'épaisseur de film, a été utilisée. Le gaz porteur, l'hélium, a été amené à une pression de 99.68 kPa et un débit de 1.5 mL/min. L'injection a été effectuée à une température de 270°C , avec un volume de 1 μL , un rapport de division de 20:1 et une température de détecteur de 250°C . La colonne, chauffée à 270°C par paliers continus de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, a ensuite été chauffée à 300°C par paliers continus de $7.5^\circ\text{C}/\text{min}$. Enfin la température a été élevée à 320°C à une vitesse de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ et maintenue pendant 12 min, avec un total de 40 minutes par séquence.

Les chromatogrammes et spectres de masse obtenus ont ensuite été interprétés de manière à identifier les composés présents dans les gélules.

2.4.1.3 Analyse des lots de production

Une fois la composition chimique déterminée, les caractéristiques physiques des gélules peuvent être étudiées. Trois types de paramètres sont alors analysés : l'aspect de l'enveloppe des gélules, l'aspect de leur contenu, et la masse des gélules intactes.

Aspect de l'enveloppe

Les gélules contrefaites présentent des enveloppes d'aspect différent par rapport aux gélules authentiques. Entre gélules contrefaites, les enveloppes varient également. Seuls des critères simples sont utilisés pour leur étude. L'analyse est basée sur l'aspect général de la gélule, le nombre d'encoches permettant de fermer celle-ci, l'inscription de la marque et enfin la couleur.

Une simple inspection visuelle est alors effectuée à l'aide d'un microscope Leica, avec un objectif de 0.78. La couleur des gélules est déterminée par comparaison avec des couleurs de référence disponibles dans le Munsell book [66].

Aspect du contenu des gélules

Les contrefaçons étudiées diffèrent des gélules authentiques et diffèrent entre elles par un autre critère, l'aspect du contenu. Le contenu des contrefaçons se trouve sous forme de granules, de cristaux, de poudre plus ou moins fine ou encore d'amas de poudre. L'aspect du contenu est caractéristique du procédé de fabrication galénique employé. Il peut donc être comparé pour des gélules de composition analogue et de cette manière, leur appartenance à un même lot de production peut être vérifiée.

L'aspect du contenu des gélules est observé et enregistré à l'aide d'un microscope Leica DM6000 d'objectif 0.78.

Masse des gélules

Le troisième paramètre physique étudié est la masse moyenne des gélules d'une même saisie ou d'un même profil. Les masses moyennes sont comparées entre saisies de gélules ayant une composition analogue.

Les gélules sont pesées intactes. La précision de la balance (Mettler Toledo Ltd., Suisse) est de 0.03 mg pour les gélules X, dont la masse varie autour de 300 mg. La précision étant supérieure à celle nécessaire, les masses sont relevées à 0.1 mg près.

Un pourcentage de déviation relative standard, ou « relative standard deviation » (RSD), est calculé en multipliant l'écart-type de la masse par 100 et en le divisant par la masse moyenne.

Reproductibilité des mesures

Trois opérateurs ont été sélectionnés afin d'évaluer la reproductibilité de l'aspect du contenu. Ceux-ci devaient juger, d'après les photos, si les contrefaçons étudiées présentaient un même aspect de poudre.

Pour l'étude des enveloppes des gélules, les trois opérateurs devaient déterminer combien de sortes de couleur différentes ils pouvaient observer, et à quelles gélules ils les attribuaient.

Aucune étude de reproductibilité n'a été réalisée pour le relevé des masses des gélules étant donnée la simplicité de la mesure.

2.4.2 Méthodes utilisées pour le profilage de l'emballage

Les données gravées ou imprimées sur les documents d'emballage constituent des informations facilement disponibles sur les produits authentiques, mais qui doivent être reproduites par les contrefacteurs. Les erreurs de reproduction, qu'elles soient dues à la technologie utilisée (cartons, imprimantes, police, codes, dates) ou au texte (langue, format, numérotation), contribuent à lier les produits contrefaits. Ainsi un groupe de variables particulièrement rapides et simples à mesurer a pu être étudié.

2.4.2.1 Analyse des unités de blisters

Les blisters de gélules sont étudiés à travers le numéro de lot associé aux dates de fabrication et d'expiration (Figure 9). Ces données sont importantes pour les blisters authentiques dans la mesure où elles permettent de retracer les productions. Cependant pour les contrefacteurs il s'agit de données sensibles et difficiles à reproduire, car ceux-ci souhaitent donner l'illusion d'une production authentique.

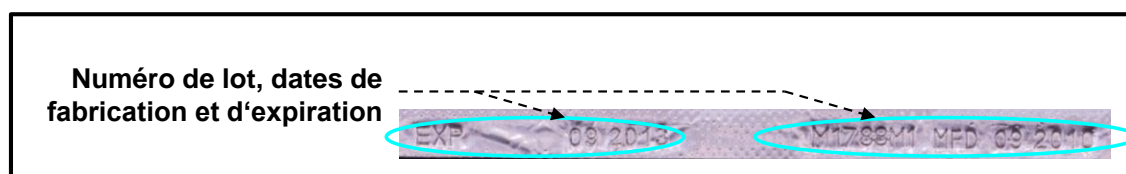


Figure 9 : Variable de l'emballage analysée sur les blisters

Un simple relevé des numéros de lot et des dates de fabrication et d'expiration est donc effectué pour l'étude des blisters et aucune instrumentation particulière n'est requise.

2.4.2.2 Analyse des unités de boîtes

Cinq variables sont considérées pour l'analyse des boîtes : le logo de sécurité, le code-barres, le numéro de boîte, le type d'emballage ainsi que le numéro de lot associé aux dates de fabrication et d'expiration (Figure 10).

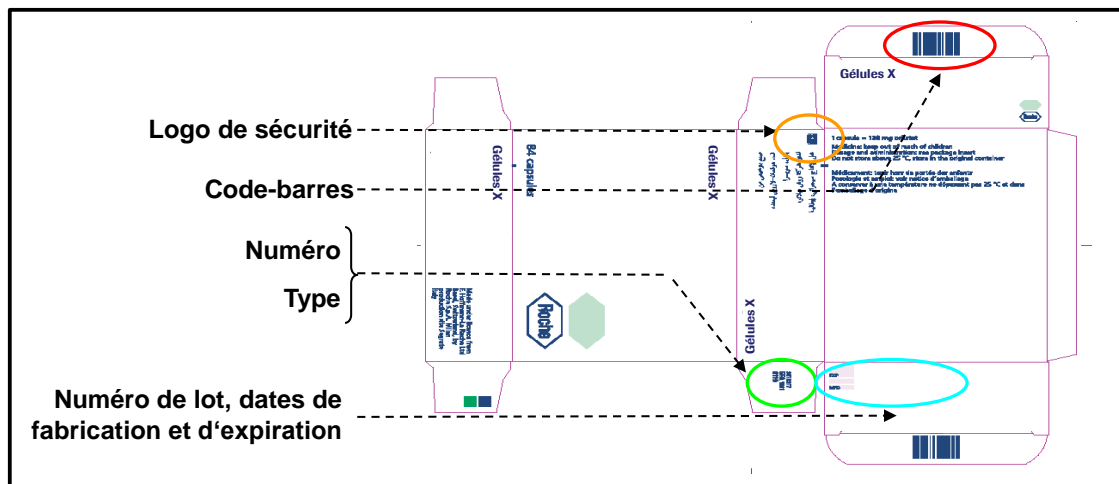


Figure 10 : Variables de l'emballage analysées sur les boîtes

Une simple inspection visuelle et un relevé des données, chiffres ou inscription, est effectué afin d'analyser numéros de boîte, types d'emballage (indiqué par deux ou trois lettres) et numéros de lot associés aux dates. Les codes-barres sont quant à eux lus à l'aide d'un lecteur de code-barres. Les logos de sécurité sont observés et photographiés avec le microscope Leica préalablement cité.

Les variables consistant en un relevé de données ne nécessitent qu'une simple comparaison de valeurs.

L'analyse des logos de sécurité repose sur l'observation d'erreurs très caractéristiques effectuées par les contrefacteurs. Seuls les défauts et différences flagrants et pertinents par rapport aux produits authentiques sont alors relevés. Des types de logo, basés sur ces erreurs, sont donc définis.

2.4.2.3 Analyse des unités de notices

Les notices d'utilisation des gélules sont examinées à travers le numéro et le code-barres ainsi que le type d'emballage (Figure 11).

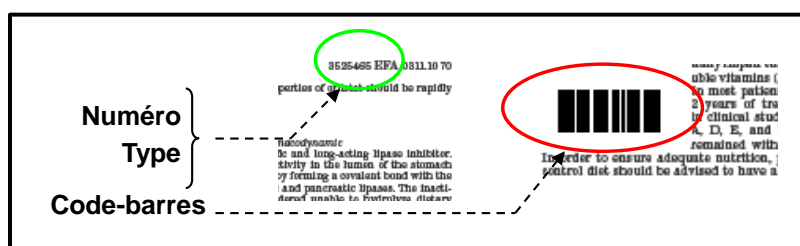


Figure 11 : Variables de l'emballage analysées sur les notices

L'analyse des notices est effectuée à l'aide d'un simple relevé des numéros de notice et du type d'emballage. Un lecteur de code-barres est également utilisé.

2.4.2.4 Reproductibilité des analyses

L'analyse de l'emballage repose sur un simple relevé de données, excepté pour les logos de sécurité.

Trois opérateurs ont été sollicités pour comparer les logos des contrefaçons étudiées et ainsi évaluer la reproductibilité de cette étude. Les opérateurs devaient désigner si des liens évidents, basés sur des erreurs par rapport au logo authentique, pouvaient être observés entre les logos contrefaits.

2.4.3 Logiciels et programmes utilisés

Récupération des données

Les informations de saisies, comme les dates et lieux de saisies, proviennent d'une recherche effectuée dans une banque de données interne, construite sur TrackWise et Microsoft® Office Excel 2003.

Des données complémentaires sur le traçage des lots de production authentiques, par exemple concernant la date et le pays de distribution, sont partiellement accessibles dans l'intranet de l'entreprise.

Deux logiciels internes, « Master Data Management System » et « Packaging Material Proof Viewer », sont d'autre part utilisés afin d'étudier les modèles de blisters, boîtes et notices authentiques en fonction du type d'emballage.

Traitement des données

Les chromatogrammes et spectres de LC-MS sont analysés avec le logiciel Analyst 1.4.2 d'AB Sciex Instruments.

Les méthodes chimiométriques appliquées aux spectres Raman ont été développées avec Matlab[®] R2007b de The Mathworks et la PLS Toolbox d'Eigenvector.

L'analyse spectrale en MIR, PIR et Raman est effectuée à l'aide du logiciel Omnic[™] 7.0 de Thermo Electron Corporation. Les composés sont identifiés grâce à des références de principes actifs et d'excipients provenant de bases de données spectrales internes et commerciales.

Le logiciel Agilent MSD Productivity ChemStation for GC and GC/MSD Systems d'Agilent Technologies a été employé afin d'analyser les chromatogrammes et spectres de GC-MS.

L'aspect des enveloppes, le contenu des gélules et les logos de sécurité présents sur les boîtes sont enfin étudiés grâce au logiciel Leica Application Suite 3.5.0 de Leica Microsystems.

Gestion de la banque de données

L'objectif de la banque de données, ou mémoire organisée, est de pouvoir structurer de manière logique des informations pertinentes provenant de l'analyse des gélules et de l'emballage. La banque de données doit rendre possible la comparaison de futures contrefaçons avec des saisies antérieures et donc l'observation rapide de liens. Elle doit également être généralisable à toute sorte de produits et pouvoir être révisée si nécessaire avec l'introduction ou la suppression de variables et l'ajout de nouvelles saisies.

Microsoft[®] Office Excel 2003 a été utilisé dans un premier temps afin de rassembler les informations de saisie et les résultats des analyses chimiques et de l'emballage, les trier et les comparer.

Par la suite, tous les résultats des analyses et donc les informations nécessaires à l'analyse forensique, de nature circonstancielle, chimiques et d'emballage, ont été structurées dans une banque de données initialisée dans FileMaker[™] Pro 6.0 v4.

Un exemple d'interface développé pour l'étude des gélules X est présenté sur la Figure 12.

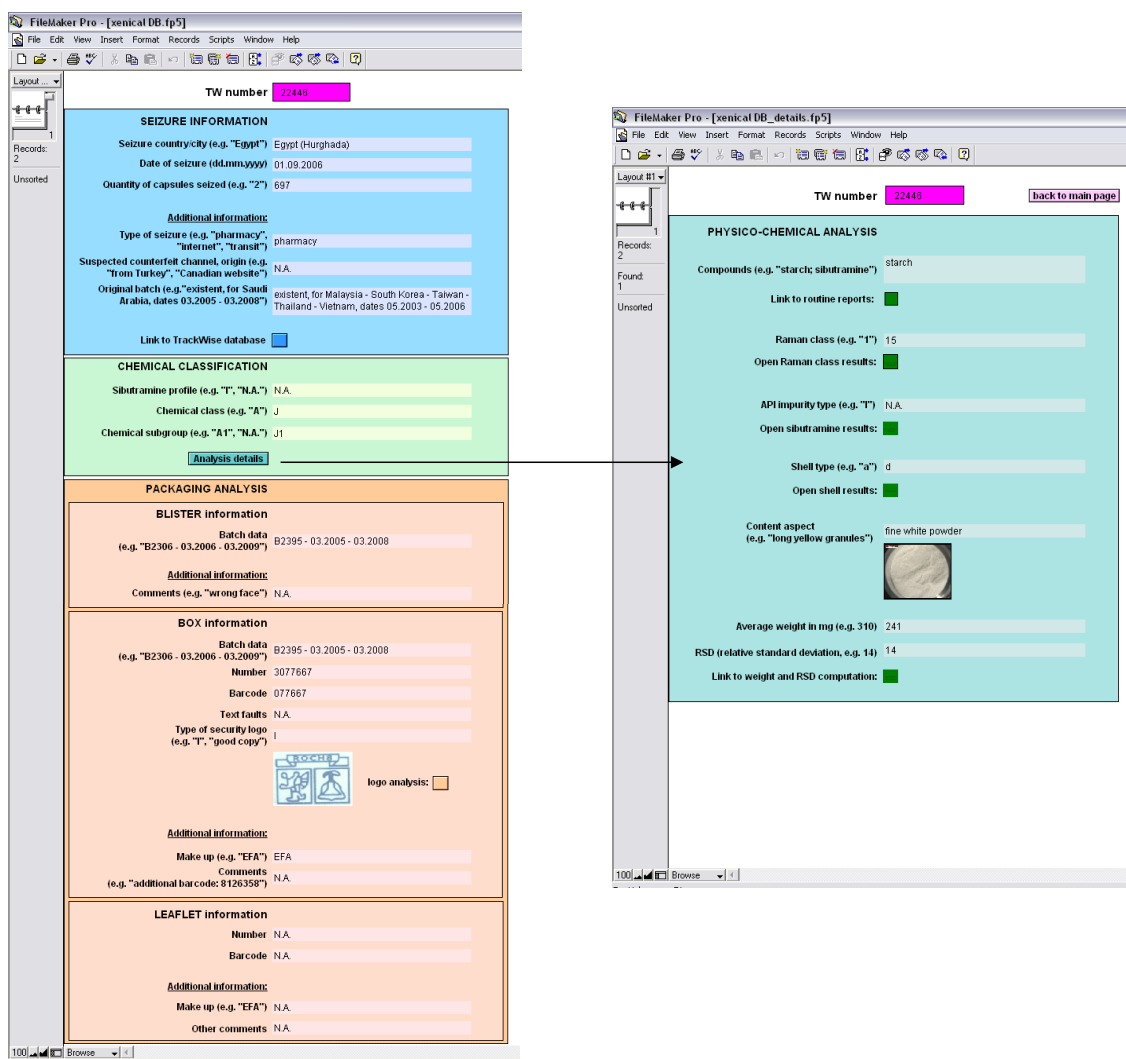


Figure 12 : Interface de la banque de données FileMaker de contrefaçons de gélules X

La première page de l'interface présentée résume les informations de saisie, ainsi que les résultats de l'analyse chimique et de l'emballage utilisés pour lier les saisies (Figure 12). Les informations exposées seront comparées entre les saisies et exportées pour visualisation des liens.

Les champs utilisés pour les variables de l'emballage, tels que « numéro de boîte », sont facilement remplis et directement exportables pour la visualisation des liens.

Les résultats permettant de définir la classification chimique doivent quant à eux être indiqués sur une deuxième page. Ils sont ensuite comparés avec les résultats des autres saisies et rassemblés afin de déterminer la classification de la nouvelle saisie étudiée.

Des renvois vers les rapports d'analyse sont également implémentés, ce qui permet l'accès à d'autres fichiers pour plus de détails.

Les champs de recherche sont remplis à chaque nouveau cas de contrefaçon avec les valeurs des variables étudiées. Lors de la recherche, toutes les saisies présentant au moins une valeur commune sont présentes dans les résultats. Les variables les plus pertinentes sont sélectionnées en premier lors de la comparaison. Les résultats sont ensuite évalués par l'opérateur et exportés afin que les valeurs communes avec d'autres saisies puissent être observées.

La nouvelle contrefaçon est également, en parallèle, ajoutée à la banque de données. Celle-ci est donc révisée, dans un procédé itératif, lorsque de nouvelles informations se présentent. Certaines variables jugées non pertinentes peuvent le devenir en fonction des valeurs mesurées lors de nouvelles saisies. Un champ de réponse libre peut alors permettre de révéler une nouvelle variable pertinente. La banque de données peut dans ce cas être légèrement modifiée par ce nouvel élément.

Visualisation des liens entre les saisies

Les informations pertinentes sont ensuite exportées vers le logiciel Analyst's NotebookTM d'i2 group afin de représenter les liens observés entre les saisies lors du profilage chimique et de l'emballage. Les saisies présentant des valeurs communes sont alors automatiquement reliées sur les schémas d'Analyst.

La visualisation des liens permet également de présenter les résultats de manière plus concrète, par exemple dans le cadre d'une investigation ou afin de nourrir le processus de décision face au phénomène de contrefaçon. En cas de nouvelle information, comme l'ajout d'une saisie ou d'une variable devenue pertinente, les données de Filemaker devront être à nouveau exportées et les schémas d'Analyst actualisés.

3 Etude des informations circonstancielles et résultats du profilage

3.1 Etude des informations circonstancielles

Les informations présentées dans ce paragraphe caractérisent la saisie, ou de manière plus générale le cas. Ce dernier est défini comme l'élément principal de la mémoire organisée [54]. Dans cette étude les deux termes sont équivalents car une seule saisie a été effectuée par cas, à l'exception des saisies #29 et #30 effectuées dans des containers différents mais sur le même lieu et au même moment.

La saisie est définie dès lors qu'une gélule ou un élément d'emballage - boîte, notice ou blister - est disponible et étudiable. Etant donné le faible nombre de saisies, des « saisies non disponibles », mais pour lesquelles certaines données de saisie ont pu être relevées, ont également été étudiées.

3.1.1 Lieu de saisie

Parmi les informations de saisies, l'une des plus riches est probablement celle du lieu où la saisie a été effectuée. Il ne s'agit pas de l'origine probable de la contrefaçon, mais de l'endroit - pays ou ville - où le patient a acheté son produit, ou encore dans lequel les autorités ont saisi une cargaison. Dans le cas de commandes effectuées sur internet, le lieu de saisie relevé est alors « internet », et est associé à l'endroit d'où les patients ou les autorités ont effectué l'achat.

Saisies disponibles

La fréquence des lieux de saisie est dans un premier temps reportée (Figure 13) afin d'évaluer dans quels pays les saisies des contrefaçons étudiées ont le plus souvent été effectuées.

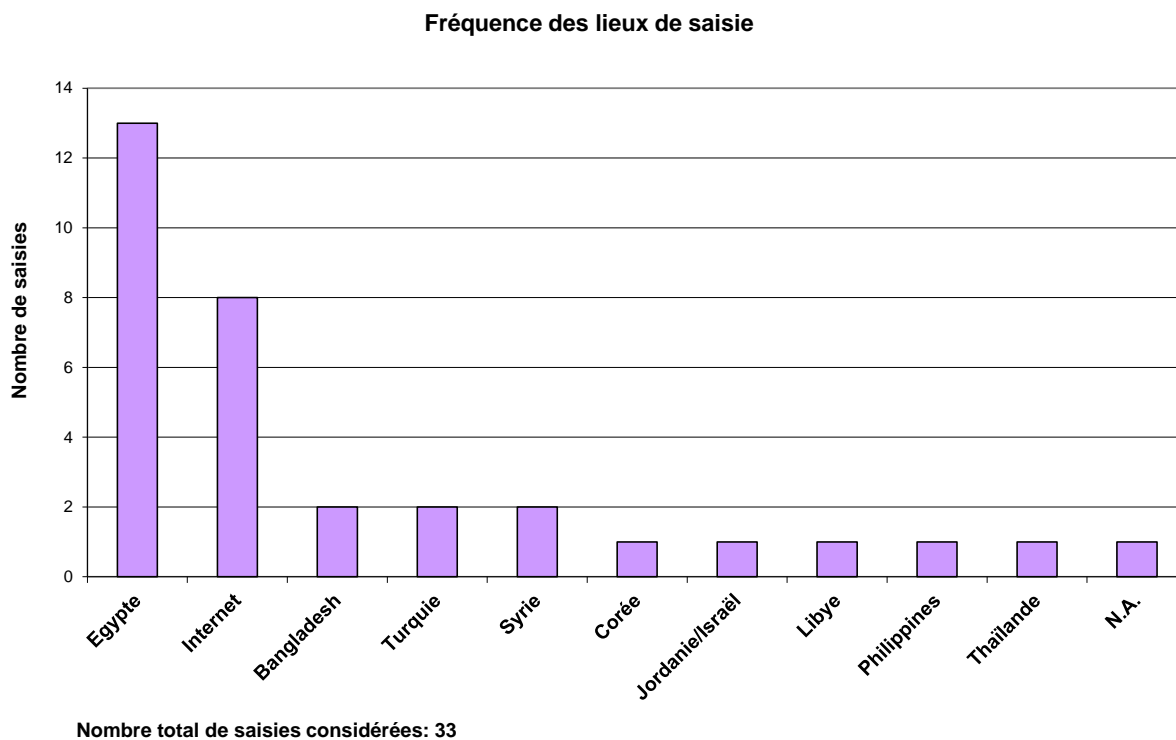


Figure 13 : Fréquence des lieux de saisie des contrefaçons étudiées

La Figure 13 présente le nombre de saisies effectuées par lieu de saisie. L’Egypte est de loin le pays le plus concerné avec 13 saisies. Une large part des saisies est également effectuée sur internet tandis que les autres lieux, minoritairement touchés, incluent les pays voisins de l’Egypte ou des pays Asiatiques.

Les contrefaçons provenant de commandes sur internet ont été achetées par des patients, ou saisies par des autorités, dans les pays représentés sur la Figure 14. Des données sur la provenance des saisies, comme par exemple des adresses d’expédition, ont également été ajoutées.

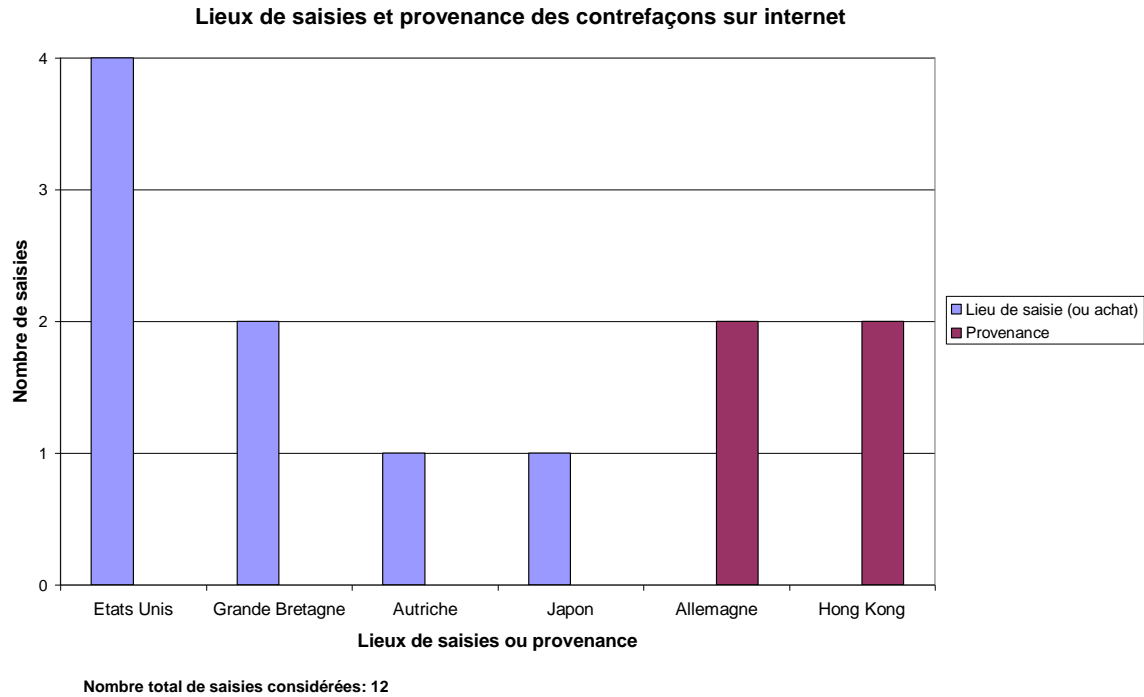


Figure 14 : Fréquence des lieux de saisie et provenance des contrefaçons étudiées sur internet

Les contrefaçons saisies sur internet ont été achetées exclusivement depuis des pays développés tels que les Etats-Unis, la Grande-Bretagne, l’Autriche et le Japon (Figure 14). Ceci contraste particulièrement avec les saisies effectuées en dehors d’internet, qui touchaient le Moyen-Orient et l’Asie. Dans deux cas les contrefaçons ont été expédiées d’Allemagne, et dans deux autres cas d’Hong Kong.

Saisies répertoriées

Les résultats obtenus pour l'ensemble des saisies de contrefaçon de gélules X répertoriées, incluant les saisies non disponibles, sont présentés sur la Figure 15.

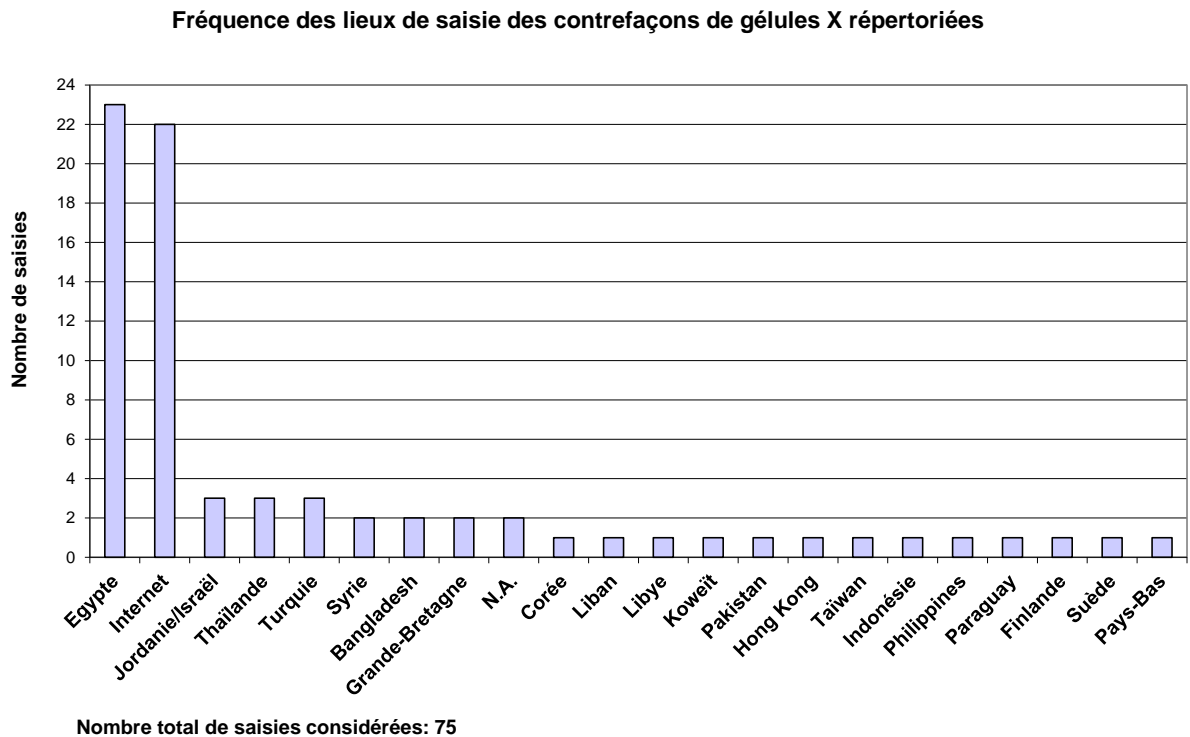
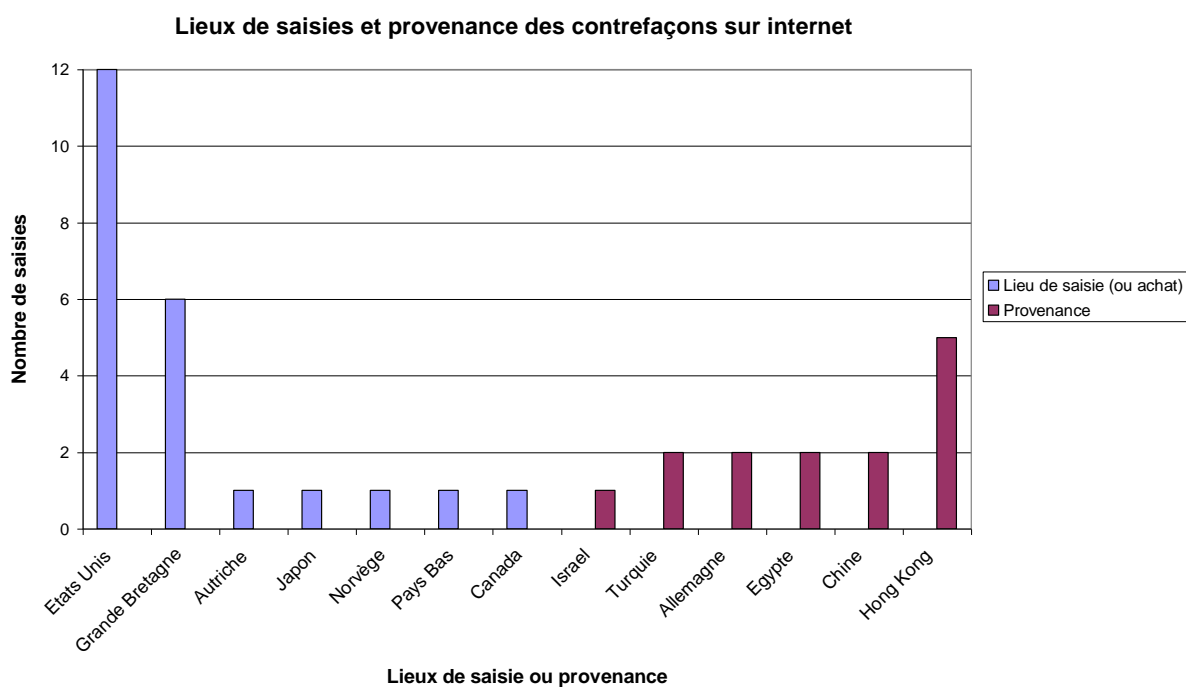


Figure 15 : Fréquence des lieux de saisie de toutes les contrefaçons de gélules X répertoriées

Les tendances observées avec les saisies de l'étude se retrouvent avec l'ajout des saisies non disponibles pour analyse.

L'Égypte, avec 23 saisies, et internet, avec 22 saisies, restent les lieux de saisie les plus largement concernés. Les autres lieux, minoritaires avec 3 saisies ou moins, regroupent ensuite les pays voisins de l'Égypte et les pays Asiatiques. Quelques pays européens sont également observés parmi les lieux de saisie, ainsi qu'un pays américain, le Paraguay.

La fréquence des pays impliqués dans les saisies provenant d'internet est complétée sur la Figure 16 avec les données des saisies non disponibles.



Nombre total de saisies considérées: 37

Figure 16 : Fréquence des lieux de saisie et provenance des contrefaçons provenant d'internet pour toutes les contrefaçons de gélules X répertoriées

L'association avec les données des saisies non disponibles permet de retrouver pour les saisies provenant d'internet la tendance observée précédemment (Figure 16).

Les saisies ont toutes été effectuées dans des pays développés. Les Etats-Unis arrivent en tête avec 12 cas, suivis de la Grande-Bretagne avec six cas.

Concernant la provenance des saisies, suggérée par les adresses d'expédition, Hong Kong est le premier pays concerné avec cinq cas, suivi de la Chine, de pays du Moyen-Orient (Israël, Turquie et Egypte) et de l'Allemagne.

3.1.2 Types de saisie

Le type de saisie est une donnée qui peut être définie dans cette étude de trois manières : « pharmacie ou hôpital », « internet » et « transit ».

Les catégories « pharmacie ou hôpital » et « internet » rassemblent des lieux où les patients ont acheté les contrefaçons ou alors où des autorités ont effectué une saisie. Sous la dénomination « en transit » sont regroupées les contrefaçons circulant en contrebande ou entreposées dans des hangars au moment de la saisie.

La Figure 17 présente la répartition des contrefaçons de gélules étudiées en fonction du type de saisie.

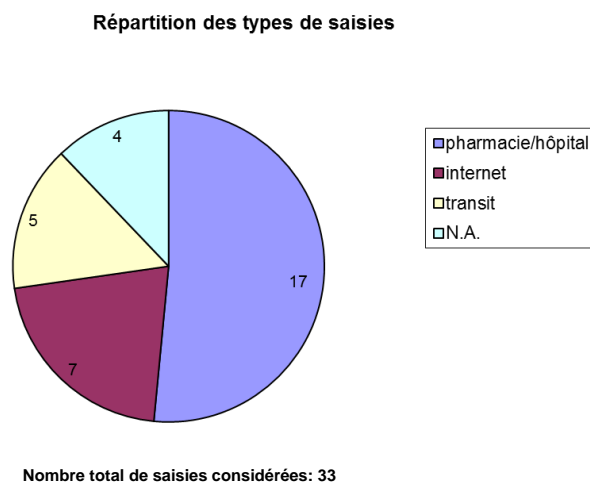


Figure 17 : Fréquence des types de saisies observés

Plus de la moitié des contrefaçons saisies proviennent de pharmacies ou d'hôpitaux. Environ un cinquième provient de commandes sur internet, effectuées par des patients ou par des autorités lors d'achats-tests. Cinq saisies de contrefaçons de gélules X analysées dans ce travail concernent des contrefaçons en transit. Dans les quatre cas restants, l'information du type de saisie effectuée est manquante.

Beaucoup de saisies sont des envois réalisés par des patients, et dans 12 des cas étudiés, il s'agit de touristes européens ou américains ayant acheté des gélules dans des pharmacies en Egypte. La ville de saisie est parfois précisée. Hurghada est ainsi majoritairement touchée, suivie de Sharm-el-Sheikh. Le même phénomène se retrouve amplifié parmi les saisies non disponibles.

Les patients déclarent avoir acheté les produits en Egypte sur leur lieu de vacances car les gélules étaient beaucoup moins chères que dans leur pays et qu'aucune ordonnance n'était requise. Plusieurs patients ont de plus acheté leurs produits dans des pharmacies d'hôtels de luxe.

3.1.3 Quantités saisies

La quantité de gélules achetée par le patient, en pharmacie ou sur internet, ou la quantité saisie en transit, dans un hangar ou sur des contrebandiers, est également disponible pour la majorité des saisies. Ces données permettent d'évaluer l'importance de certaines saisies par rapport à d'autres (Tableau 3).

Numéro de saisie	Nombre de gélules saisies	Type de saisie
#1	>1	N.A.
#2	>13	N.A.
#3	>1	N.A.
#4	N.A.	Pharmacie (patient)
#5	>2	Internet (patient)
#6	>4	Transit (contrebande)
#7	168	Pharmacie (patient)
#8	1 426	Transit (investigation)
#9	208	Pharmacie (patient)
#10	151	Pharmacie (patient)
#11	65	Pharmacie (patient)
#12	38	Pharmacie (patient)
#13	697	Pharmacie (patient)
#14	29	Pharmacie (patient)
#15	120	Internet (patient)
#16	N.A.	Pharmacie (patient)
#17	168	N.A.
#18	131	Internet (patient)
#19	68	Internet (patient)
#20	400	Pharmacie (patient)
#21	168	Pharmacie (patient)
#22	21	Internet (patient)
#23	21	Pharmacie (patient)
#24	48	Internet (patient)
#25	94	Pharmacie (patient)
#26	168	Pharmacie (patient)
#27	9	Pharmacie (patient)
#28	90 000	Clinique
#29	42	Transit (hangar)
#30	84	Transit (hangar)
#31	20 000	Transit (contrebande)
#32	42	Internet (investigation)
#33	42	Internet (investigation)

Tableau 3 : Quantités saisies et type de saisie associé

Les quantités saisies sont présentées dans le Tableau 3 avec le type de saisie correspondant. Le signe « > » signifie que la quantité saisie est inconnue, mais qu'au moins autant de gélules étaient disponibles pour analyse.

Des quantités importantes ont été relevées lors des saisies #8 (en transit), #28 (saisie en clinique) et #31 (saisie en transit avec des produits de contrebande). La quantité de gélules

saisies « en transit » est généralement importante, ce qui suggère que des grossistes ou intermédiaires doivent se trouver à un moment donné en possession de grandes quantités de gélules à redistribuer.

Les quantités saisies présentées sur le tableau sont pour la plupart très faibles. Il s'agit majoritairement de quelques boîtes achetées en pharmacie ou sur internet par un patient. La vente se fait alors par petites quantités.

3.1.4 Pièces d'emballage saisies

Selon les cas, les contrefaçons ont été saisies avec ou sans emballage. Cette précision peut s'avérer intéressante, notamment lorsqu'associée aux lieux de saisie et quantités saisies. Le nombre de saisies avec et sans emballage a ainsi été reporté sur la Figure 18.

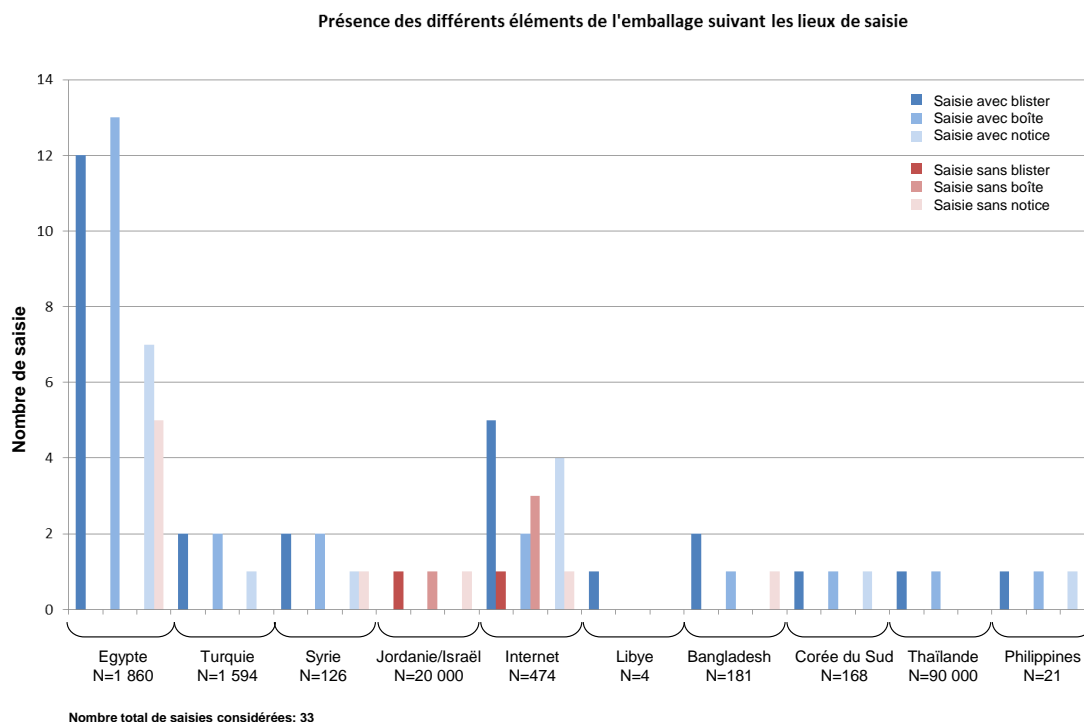


Figure 18: Fréquence des pièces d'emballage en fonction des lieux de saisie. La présence (en bleu) ou l'absence (en rouge) de blisters, de boîtes et de notices est indiquée par nombre de saisie. Les quantités de gélules saisies par pays (N), toutes saisies considérées, sont également renseignées. Pour certaines saisies, l'information de la présence de l'emballage est manquante, et donc présentée ni en rouge ni en bleu.

La Figure 18 présente pour chaque lieu de saisie le nombre de saisies avec ou sans blister puis avec ou sans boîte et enfin avec ou sans notice. Les éléments d'emballage sont le

plus souvent manquants lorsque les saisies proviennent de commandes effectuées sur internet. D'autre part les saisies du Moyen-Orient (Egypte, Turquie et Syrie) possèdent presque toutes un emballage, au moins composé de blisters. Cependant la saisie effectuée entre la Jordanie et Israël, constituée d'une grande quantité de gélules, ne présentait aucun emballage. Les gélules ont donc transitées dans ce pays avant l'étape d'emballage. De plus les saisies effectuées en Asie, de grande quantité pour la saisie effectuée en Thaïlande, possèdent un emballage.

3.1.5 Dates de saisies

La date de saisie est une information particulièrement riche qui permet de situer les saisies dans le temps. Une vue globale du flux de production des contrefaçons étudiées peut déjà être obtenue grâce à une estimation de la fréquence des saisies dans le temps.

Saisies disponibles

Le nombre de saisies par an pour les contrefaçons de gélules X étudiées est résumé sur la Figure 19.

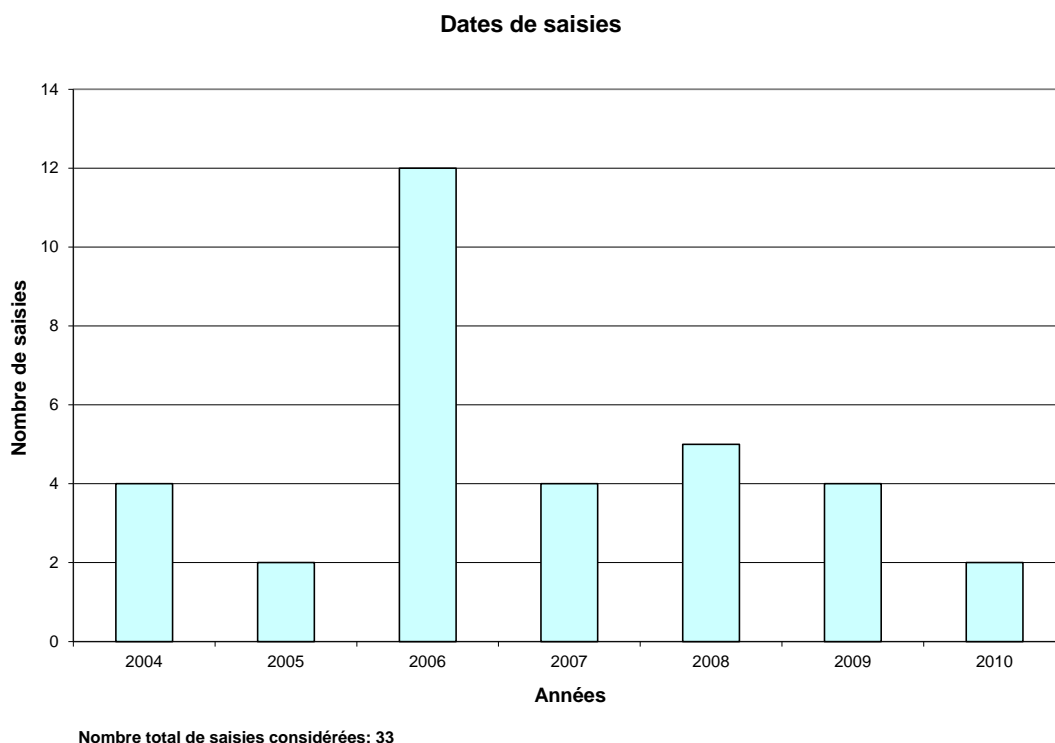


Figure 19 : Représentation du nombre de saisies effectuées par an pour les saisies étudiées

Un pic du nombre de saisies en 2006 est constaté, suivi d'une diminution progressive jusqu'en 2010 (Figure 19).

Saisies répertoriées

La même tendance est observée lorsque sont ajoutées les saisies non disponibles pour l'étude (Figure 20).

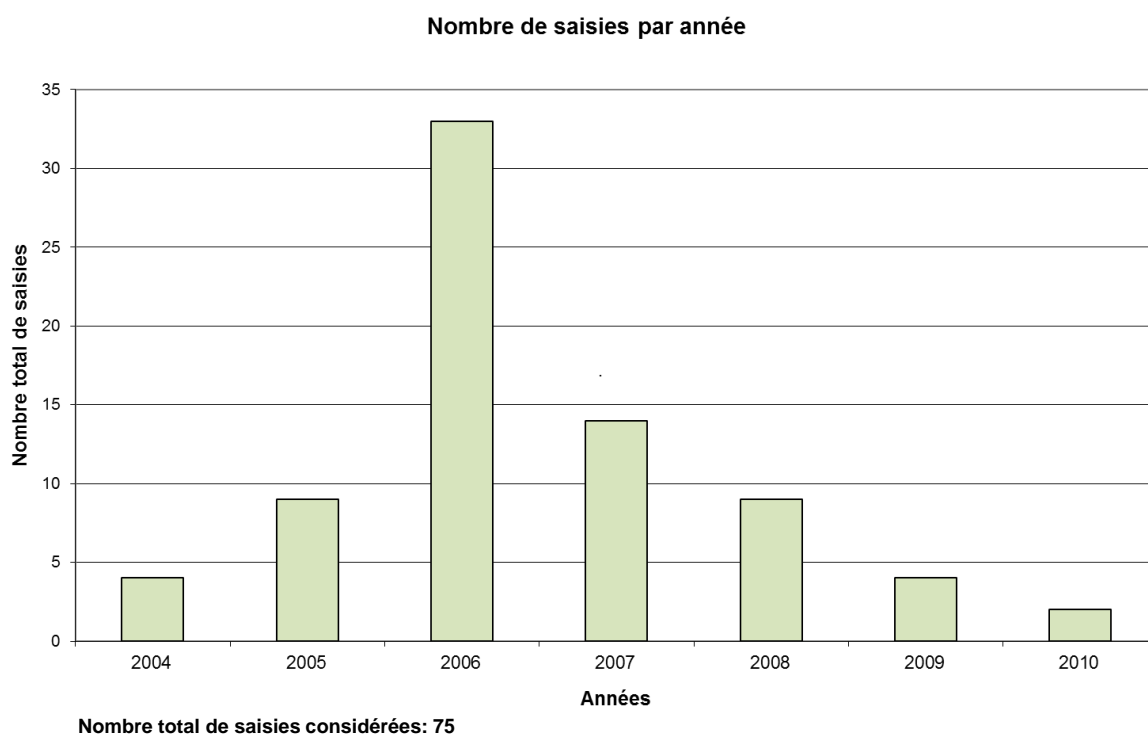


Figure 20 : Représentation du nombre de saisies par année, saisies non disponibles incluses

Un pic du nombre de saisies en 2006 est à nouveau constaté (Figure 20), suivi d'une diminution progressive jusqu'en 2010.

3.2 Résultats de l'analyse des gélules

3.2.1 Etude de la production de principe actif

Les gélules possédant de la sibutramine, constituant la moitié des saisies ou profils de saisie étudiés, ont été mesurées en LC-MS de manière à comparer le profil de traces entre les différentes saisies.

Les formules de la molécule de sibutramine, de ses métabolites et des molécules analogues répertoriées dans la littérature [64] [63] [62] sont disponibles en annexe 2.

La gamme complète de chromatogramme avec tous les composés contenus dans les gélules a premièrement été observée grâce à un balayage complet. Les chromatogrammes obtenus pour chaque gélule mesurée sont fournis en annexe 2 et un exemple est en présenté sur la Figure 21.

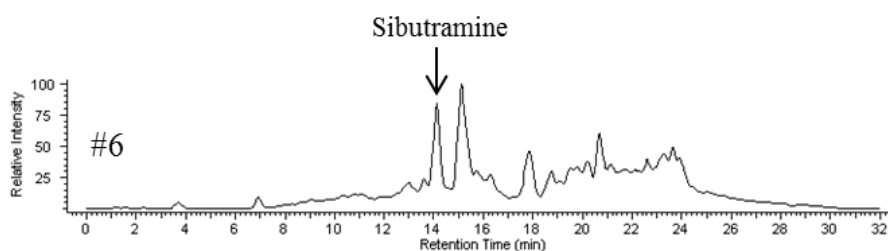


Figure 21 : Chromatogramme obtenu sur la gamme complète pour une gélule de la saisie #6 (« Q3 Full scan experiment »)

Sur la Figure 21 est représenté le chromatogramme d'une gélule de la saisie #6. Le pic de la sibutramine se situe à environ 14 minutes de temps de rétention.

Les isomères de sibutramine sont ensuite recherchés par fragmentation en mode de balayage des ions parents (« Precursor Ion Scan ») de l'ion d'intérêt. Les résultats sont fournis en annexe 2 et un exemple est présenté sur la Figure 22.

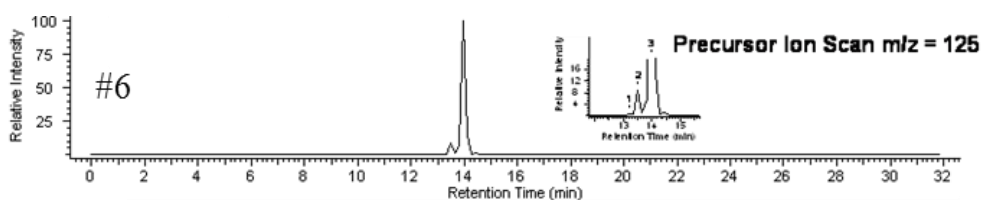


Figure 22 : Chromatogramme obtenu en mode de balayage des ions parents pour une gélule de la saisie #6 (« Precursor Ion Scan »)

En mode de balayage des ions parents, un fragment stable à 125 m/z a été mesuré, correspondant à la sibutramine (Figure 2, pic 3). Pour chaque gélule mesurée, deux autres pics sont de plus observables, attribués à la desmethylsibutramine (pic 1) et à la didesmethylsibutramine (pic 2). Ces composés sont les métabolites pharmacologiquement

actifs de la sibutramine et proviennent de sa déméthylation. L'annexe 2 fournit également le spectre de masse EPI (« Enhanced Product Ion ») de la sibutramine.

Les profils de production de sibutramine pour chaque gélule mesurée sont résumés dans le Tableau 4.

Numéro de saisie	Sibutramine (Mr = 279; 13.4 min)	Desmethyl- sibutramine (Mr = 265; 13.3 min)	Didesmethyl- sibutramine (Mr = 251; 13.0 min)	Homo- sibutramine (Mr = 293)	R2 (Mr = 151)	R3 (Mr = 191)	R4 (Mr = 279)	R5 (Mr = 250)
#1, #6, #7, #9_p2, #10, #11_p1, #17, #19, #21, #22, #24, #25, #26, #27	+	+	+	-	-	-	-	-

Tableau 4 : Liste des métabolites et molécules analogues de la sibutramine identifiés (+) ou non identifiés (-) dans les gélules contrefaites

Deux métabolites de la sibutramine ont ainsi été identifiés dans chacune des gélules contrefaites analysées, la desmethylsibutramine et la didesmethylsibutramine (Tableau 4). Aucune autre molécule n'a été décelée, ce qui signifie que la sibutramine utilisée est très pure et de bonne qualité pharmaceutique. La présence de ces deux seuls composés pour la sibutramine n'est pas systématique [64], ce qui renforce la pertinence de cette variable pour la classification.

3.2.2 Etude des unités de production pharmaceutique

L'étude des unités de production pharmaceutique est réalisée grâce à la classification Raman et la liste des composés chimiques des gélules. Les résultats obtenus pour chacune de ces variables sont présentés séparément ci-dessous.

Classification par spectroscopie Raman

La classification Raman permet de réaliser un profilage des gélules afin que celles présentant les mêmes recettes chimiques soient regroupées dans les mêmes classes. Les résultats de cette analyse ont été publiés [45] et seront rappelés et intégrés de manière différente dans ce travail.

Les ACP successives effectuées sur les spectres Raman des gélules contrefaites et authentiques permettent d'observer des groupes sous-jacents (Figure 23).

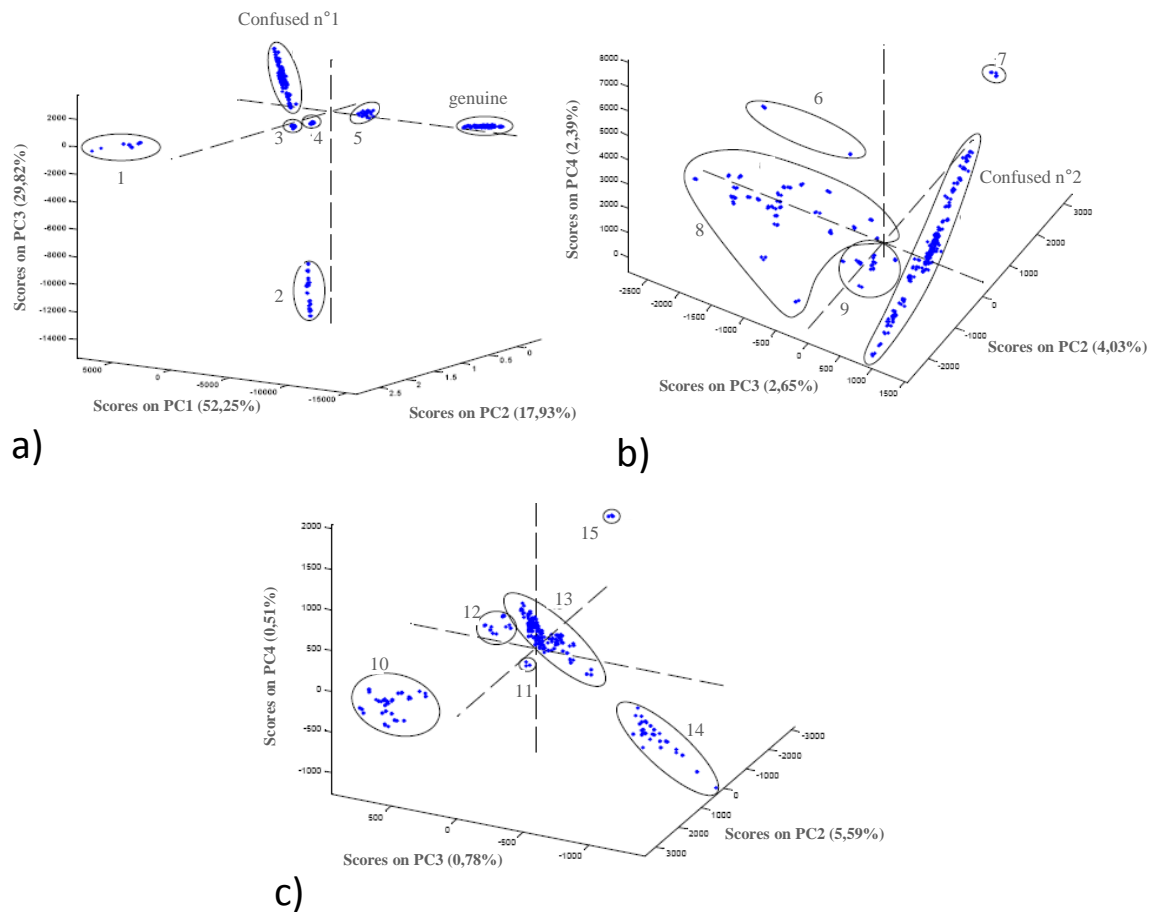


Figure 23 : Résultats des ACP effectuées successivement sur les spectres Raman des produits authentiques et des contrefaçons (source : Been et al. [45])

- a) Les produits authentiques forment un seul groupe. Cinq groupes de contrefaçons distincts sont également observés, ainsi que d'autres contrefaçons (« confused n°1 »).
- b) Après l'exclusion des produits authentiques ainsi que des cinq groupes de contrefaçons du set de données, une autre ACP a été calculée. Quatre autres groupes ont pu être observés ainsi que d'autres contrefaçons (« confused n°2 »).
- c) L'éviction des quatre groupes déterminés dans l'étape précédente (b) a permis à l'aide d'une nouvelle ACP d'observer six groupes supplémentaires.

L'application de trois ACP successives aux spectres Raman de gélules contrefaites et authentiques a ainsi permis de distinguer au total un groupe de gélules authentiques ainsi que 15 groupes de contrefaçons.

Les spectres des gélules authentiques sont particulièrement bien regroupés, alors que ces gélules proviennent de deux sites de production et ont subi différents tests de stabilité. De

plus les produits authentiques semblent se distinguer facilement des contrefaçons (Figure 23.a).

Une méthode de mesure de distances a ensuite été appliquée aux spectres Raman afin de confirmer la répartition des contrefaçons suggérée par l'ACP. Des histogrammes d'intra- et intervariabilité ont ainsi été tracés par Been *et al.* [45] de manière à choisir le type de distance adéquat et définir les seuils de corrélation par l'étude des taux de vrais et faux positifs. La méthode de corrélation a été retenue, pour laquelle un histogramme a été tracé et est présenté sur la Figure 24.

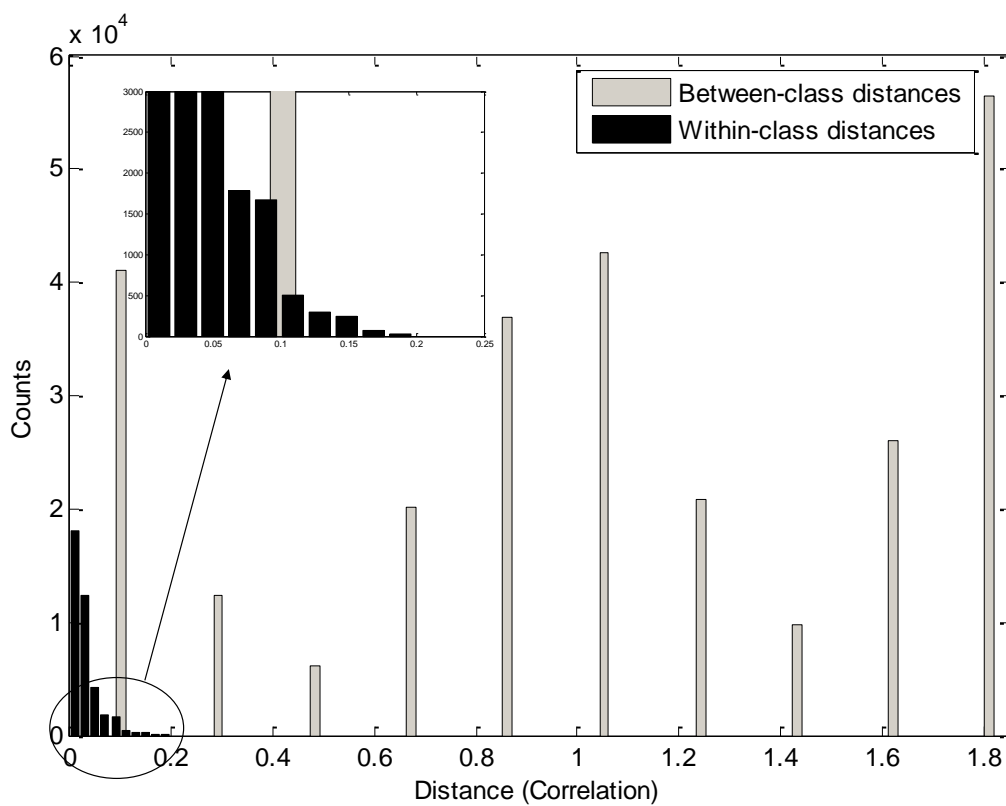


Figure 24 : Histogramme d'intra- et intervariabilité obtenu par mesures de distance de corrélation entre spectres Raman (source : Been *et al.* [45])

La classification Raman a permis de distinguer 15 classes de contrefaçons et une classe de gélules authentiques. Une prédiction correcte à 100% a été obtenue pour 13 classes et un très faible taux de faux positifs et de faux négatifs pour les trois classes restantes. En effet pour deux des 15 classes, le taux de faux positifs a atteint respectivement 1.8% et 1.3% (avec un taux de faux négatifs nul) tandis que pour la troisième classe, le taux de faux négatifs était de 1.3% (avec un taux de faux positifs nul).

La répartition des saisies de contrefaçons et des produits authentiques en classes Raman est présentée dans le Tableau 5.

Numéro de saisie (et de profil pour les saisies multiprofiles)	Classe Raman
Gélules Roche (R1-6)	1
#14	2
#31	3
#30	4
#6 (p2), #27 (p2), #22	5
#1	6
#26	7
#12, #29, #20	8
#6 (p1), #27 (p1), #25, #24, #17, #21, #11 (p1), #9 (p2)	9
#7 (p1), #10, #19	10
#15, #18, #11 (p2), #9 (p1)	11
#5, #2	12
#3	13
#23	14
#8, #13, #32, #33	15
#7 (p2)	16

Tableau 5 : Classes Raman obtenues pour les gélules contrefaites et authentiques (adapté de Been et al. [45]). Plusieurs saisies multiprofiles sont observables (p1 : profil 1 ; p2 : profil 2).

Dans huit classes de contrefaçons sur 15, une même classe Raman a été attribuée à plusieurs saisies, ce qui suggère la présence de liens chimiques entre ces saisies au sein des classes (Tableau 5).

Deux profils chimiques différents ont pu être observés pour cinq des saisies étudiées.

Les gélules de la saisie #7, séparées par le Raman en deux profils p1 et p2, contiennent en réalité les mêmes composés. Les spectres des deux profils sont très proches mais la hauteur des pics de talc, et donc la quantité de talc, varie légèrement, ce qui explique la classification en deux groupes.

Les quatre autres saisies séparées en deux profils sont bien multiprofiles car elles possèdent des gélules de composition et d'aspect bien différents.

Liste des composés

La liste des composés des gélules a été déterminée par analyse spectrale Raman et PIR. D'autre part, les analyses MIR et de GC-MS ont permis de confirmer les compositions proposées par les deux premières méthodes.

Analyse spectrale Raman

L'analyse spectrale Raman a permis d'identifier la majorité des composés présents dans les gélules. De plus, plusieurs composés difficilement identifiables avec les autres techniques, comme par exemple le sulfate de calcium, ont pu être détectés en Raman (Figure 25).

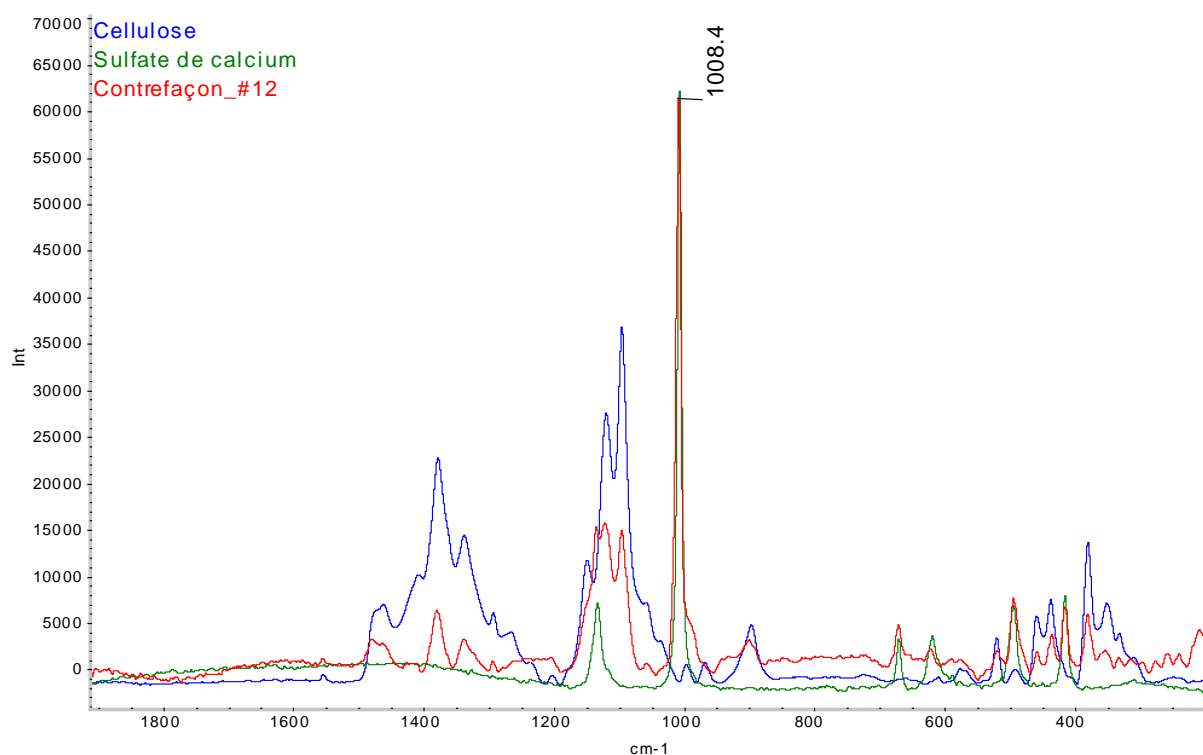


Figure 25 : Identification par analyse spectrale Raman de la présence de sulfate de calcium et de cellulose dans une gélule contrefaite

L'analyse spectrale de la Figure 25 permet de montrer que la gélule contrefaite provenant de la saisie #12 est constituée de cellulose ainsi que de sulfate de calcium, dont le pic à $1\ 008.4\ \text{cm}^{-1}$ est caractéristique.

D'autres composés, comme la sibutramine et la taurine, sont facilement identifiés par analyse spectrale Raman. La présence de sibutramine peut par exemple être observée sur les deux profils chimiques de la saisie #27. Dans un des deux profils est également contenue de la taurine (Figure 26).

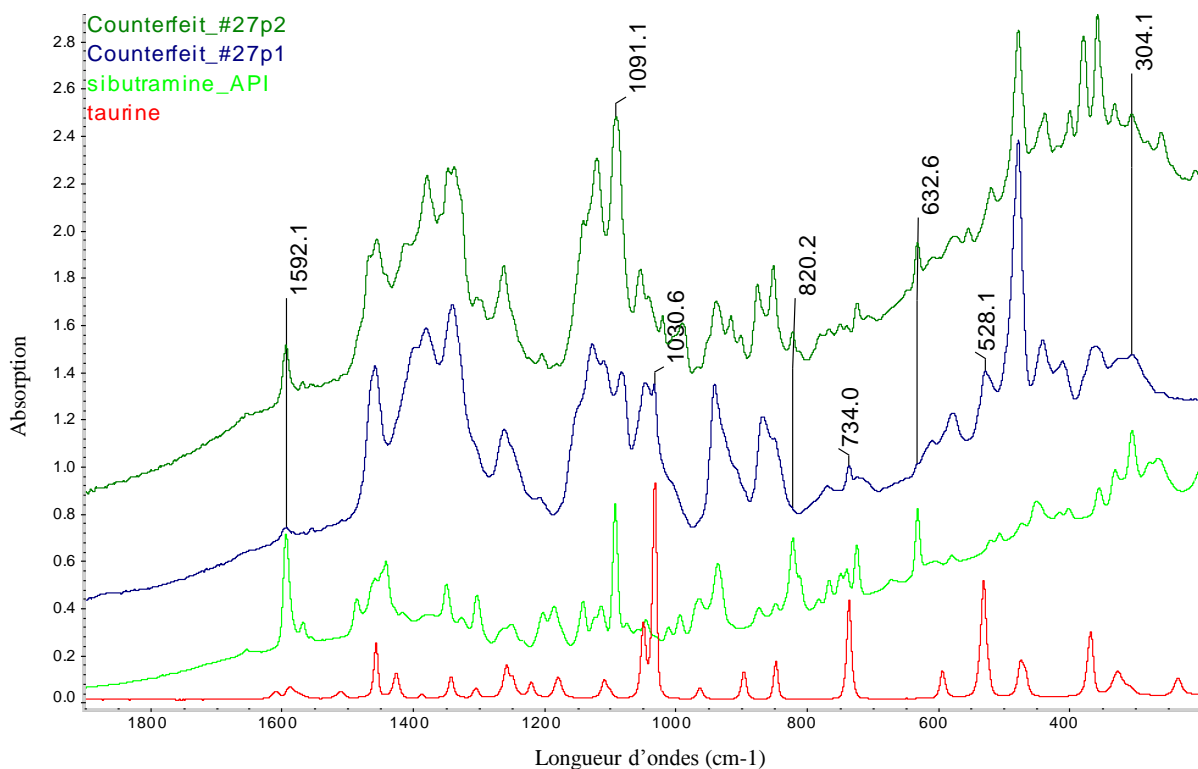


Figure 26 : Identification par analyse spectrale Raman de la présence de sibutramine et de sibutramine complétée par de la taurine dans deux profils d'une même saisie

Deux profils chimiques différents sont clairement détectés sur les spectres Raman de deux gélules de la saisie #27 (Figure 26). Le profil 1 contient, outre de l'amidon, de la sibutramine et de la taurine. Le profil 2 est lui composé, en plus de l'amidon et de lactose, d'autres saccharides et de sibutramine. Les pics de sibutramine du deuxième profil sont plus hauts que dans le premier profil, mais la taurine n'est pas identifiée.

Une variation de la composition chimique est donc observable entre les deux profils. De la taurine est en effet présente lorsque la sibutramine est en quantité plus faible que dans les autres gélules de composition proche.

L'étude de la présence et de la hauteur des pics de sibutramine et de taurine permet d'amener à des observations supplémentaires par rapport aux variations de composition (Figure 27).

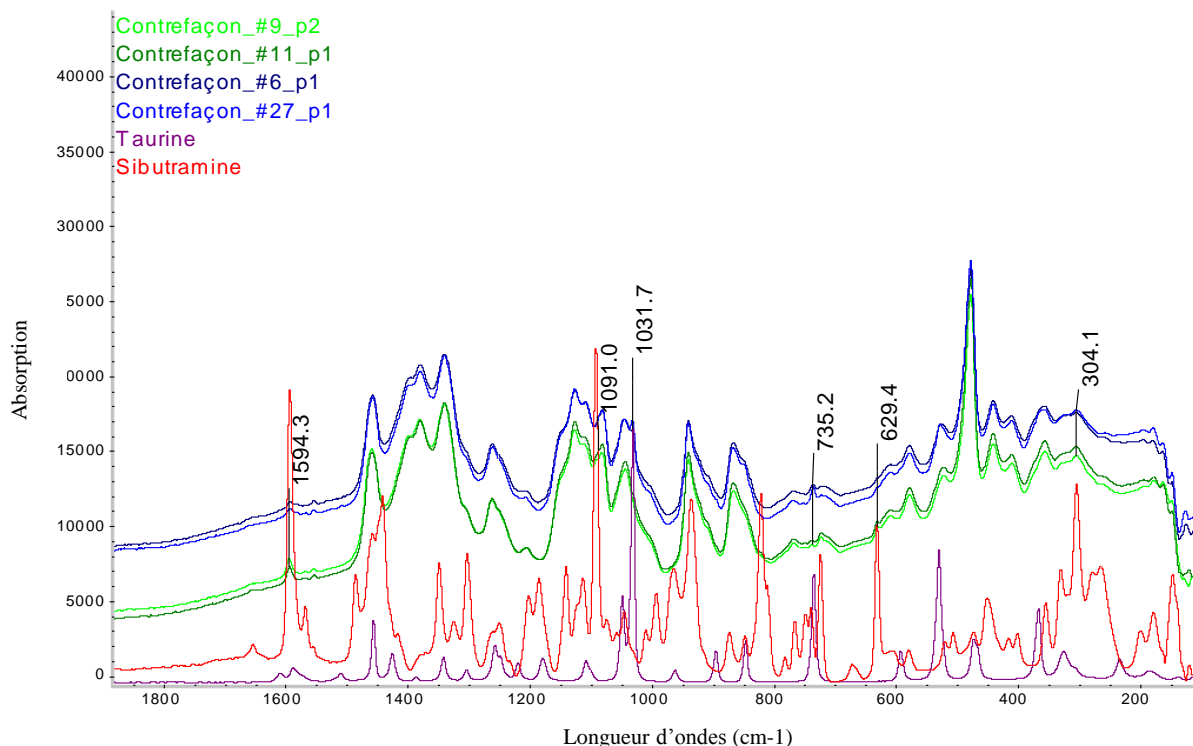


Figure 27 : Détection par spectroscopie Raman de sibutramine et de taurine en proportions différentes dans des gélules de composition chimique proche

Les quatre gélules étudiées, provenant de saisies différentes, contiennent toutes une base d'amidon ainsi que de la sibutramine et de la taurine (Figure 27). Les gélules des saisies #9 (p2) et #11 (p1) possèdent un spectre superposable. Les gélules des autres saisies, #6 (p1) et #27 (p1), ont également un spectre identique entre elles, mais légèrement différent de celui des saisies #9 (p2) et #11 (p1). Les gélules des saisies #9 (p2) et #11 (p1) contiennent d'après l'analyse spectrale légèrement plus de sibutramine et moins de taurine que les autres gélules. L'analyse des spectres Raman permet ainsi d'observer que pour ces quatre saisies la même recette a été suivie mais que les rapports de concentration entre les composés ont été légèrement modifiés.

Analyse spectrale PIR

Les disaccharides, difficiles à distinguer les uns des autres par spectroscopie Raman, sont parfois différenciables en PIR, lorsqu'il s'agit de composés purs ou de mélanges de deux ou trois composés (Figure 28).

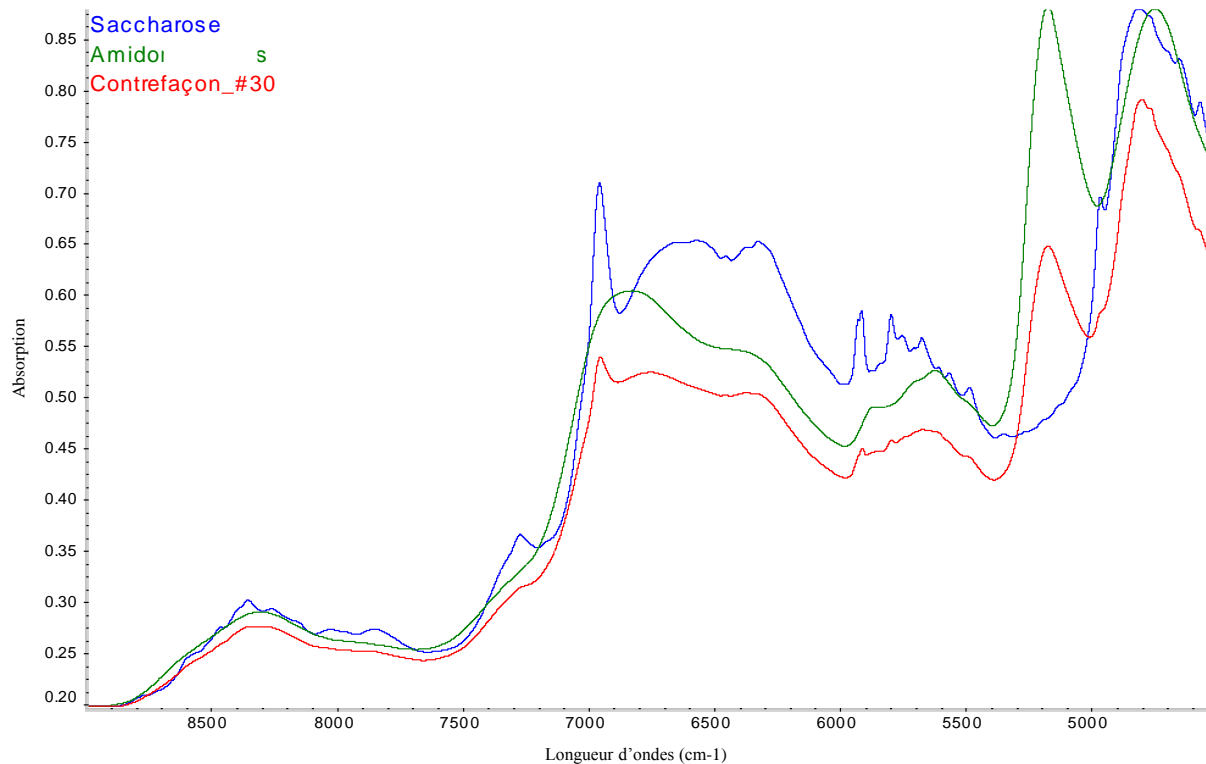


Figure 28 : Identification de saccharose et d'amidon dans une gélule contrefaite par analyse spectrale PIR

L'analyse du spectre PIR permet de déterminer que la contrefaçon #30 est composée d'amidon et également de saccharose. Le saccharose est très caractéristique en spectroscopie PIR par ses pics à $6\ 950.6\ \text{cm}^{-1}$, $5\ 911.1\ \text{cm}^{-1}$ et $5\ 795.0\ \text{cm}^{-1}$.

Un autre composé facilement identifiable par spectroscopie PIR est le talc, pour lequel un exemple d'analyse spectrale est proposé sur la Figure 29.

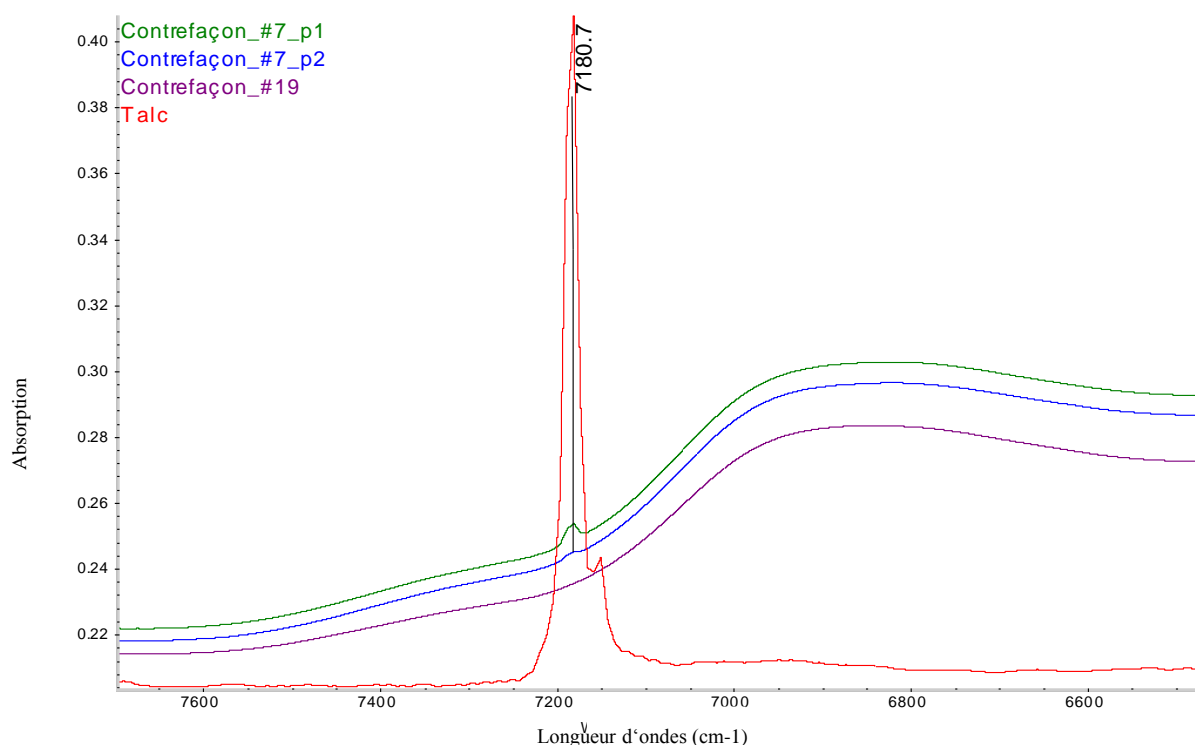


Figure 29 : Détermination de la présence ou de l'absence de talc dans trois gélules contrefaites par analyse spectrale PIR (agrandissement sur la gamme d'intérêt)

Le talc génère en spectroscopie PIR un pic très caractéristique à $7\ 180.7\ \text{cm}^{-1}$. Les variations entre les compositions des gélules des saisies #19 et #7 (p1 et p2) sont ainsi observables (Figure 29). Ces trois gélules sont liées chimiquement par la présence de sibutramine et d'amidon mais diffèrent par la présence ou l'absence de talc. Tandis que la gélule de la saisie #19 ne contient pas de talc, le profil 2 de la saisie #7 en contient sous forme de traces et sur le spectre de la saisie #7 p1, il est clairement visible. Une variation dans la production des gélules est à nouveau observable grâce à l'analyse spectrale PIR.

Analyse spectrale MIR

La spectroscopie MIR permet dans le cadre de cette étude de confirmer la composition proposée par analyse spectrale Raman et PIR. Elle est notamment utile pour certains composés plus difficiles à différencier comme les saccharides (Figure 30).

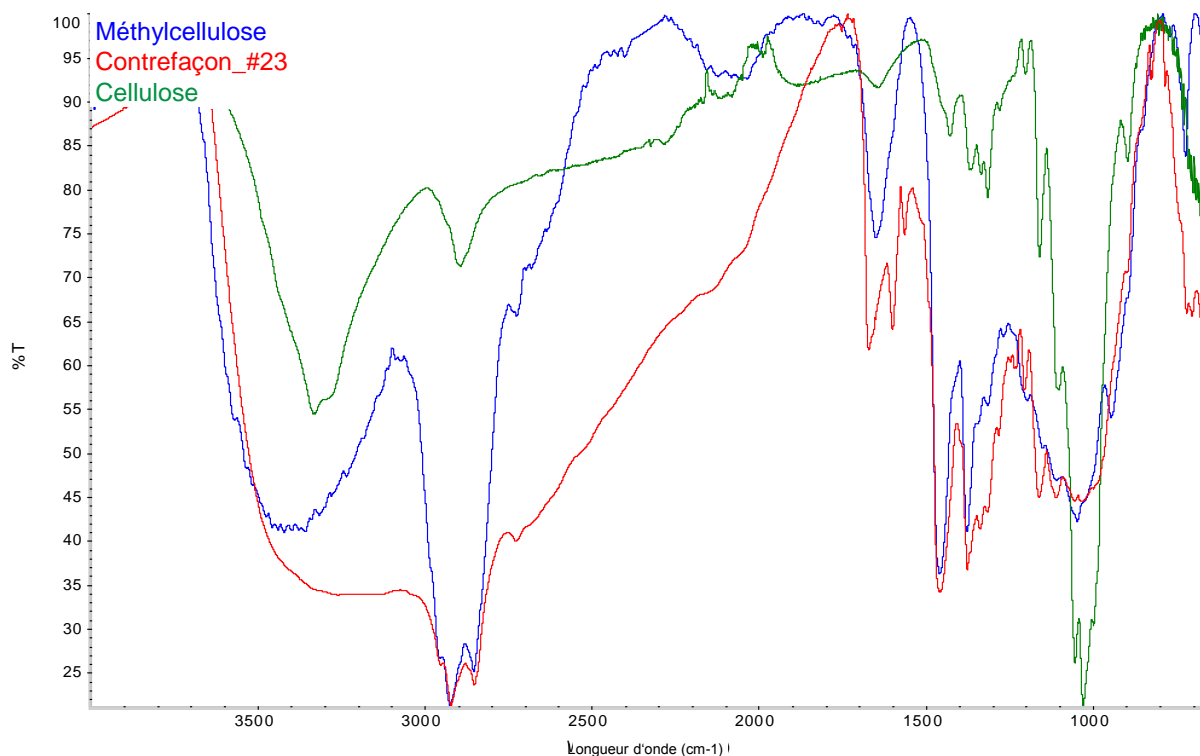


Figure 30 : Détermination de la présence de méthylcellulose et de cellulose dans une gélule contrefaite par analyse spectrale MIR

L'analyse spectrale permet d'identifier que les gélules de la saisie #23 contiennent, outre de la cellulose, de la méthylcellulose. Celle-ci se distingue particulièrement bien de la cellulose en MIR. La présence de certains composés déterminés par analyse spectrale Raman et PIR est ainsi confirmée par analyse spectrale MIR.

Résultats de GC-MS

La GC-MS, deuxième méthode support utilisée pour confirmer la composition, permet notamment l'analyse de la sibutramine et de la taurine. Elle est également utile dans le cadre de l'étude de mélanges complexes.

La présence de carbonate de calcium, de glucose et d'autres saccharides non identifiés a par exemple pu être observée dans les gélules de la saisie #14 par analyse Raman et PIR. Une gélule a alors été analysée par GC-MS afin d'identifier les saccharides utilisés. Dix saccharides, dont le glucose, ont alors pu être détectés.

Résumé des composés présents dans les gélules

Les composés déterminés dans les gélules contrefaites sont présentés dans le Tableau 6.

Numéro de saisie	Composés chimiques
#1	sibutramine, amidon, sulfate de calcium
#2, #5	amidon, talc, composé inconnu minoritaire
#3	sucrose, talc
#6 p1, #17, #21, #24, #25, #27 p1, #9 p2, #11 p1	sibutramine, taurine, amidon
#6 p2, #22, #27 p2	sibutramine, amidon, lactose, autres saccharides mineurs
#7, #10	sibutramine, amidon, talc
#8, #13, #32, #33	amidon
#9 p1, #11 p2, #15, #18	amidon, talc
#12, #20, #29	cellulose, sulfate de calcium
#14	glucose, other saccharides, carbonate de calcium
#19	sibutramine, amidon
#23	méthylcellulose, composés aromatiques, alanine
#26	sibutramine, amidon, talc, alcools gras
#30	amidon, sucrose
#31	amidon, sucrose, autres saccharides mineurs

Tableau 6 : Composés identifiés dans les gélules contrefaites

Certaines gélules présentent les mêmes composés chimiques alors qu'elles proviennent de saisies différentes. L'association de composés entre gélules de saisies différentes est parfois presque la même à un composé près. Certaines gélules contiennent par exemple de la sibutramine, de l'amidon et du talc (saisies #7 et #10) tandis que d'autres possèdent de la sibutramine, de l'amidon, du talc et également des alcools gras (saisie #26). Une variation de la composition entre les gélules est à nouveau observable.

Certains composés chimiques ont été identifiés à plusieurs reprises. La fréquence des composés retrouvés dans les gélules est présentée sur la Figure 31.

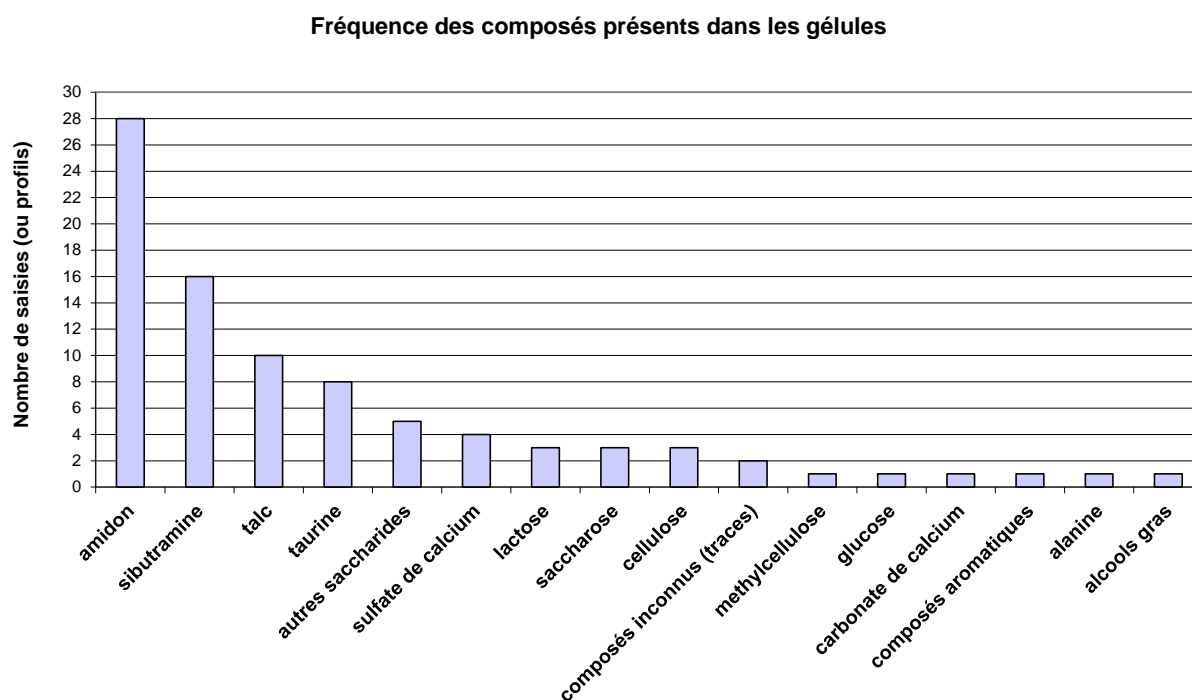


Figure 31 : Fréquence des composés identifiés dans les gélules par nombre de saisies ou de profils de saisie

Les composés les plus fréquemment identifiés dans les gélules sont l'amidon, la sibutramine, le talc et la taurine. L'amidon est détecté dans 28 saisies et presque la moitié des gélules contient de la sibutramine. Le talc est également identifié fréquemment, dans un tiers des saisies. La taurine, qui n'est pas un composé utilisé par les entreprises pharmaceutiques, a été retrouvée huit fois et uniquement lorsque la sibutramine était présente. D'autres composés plus particuliers, comme le carbonate de calcium ou l'alanine, n'ont d'autre part détectés que dans une seule saisie.

Des liens chimiques entre les saisies ont pu être mis en évidence par l'analyse des composés. Une variation entre les compositions des différentes gélules est également observable.

3.2.3 Etude des lots de production

Une étude des lots de production des gélules intactes est effectuée à travers l'analyse de l'aspect de leur enveloppe, l'aspect de leur contenu ainsi que leur masse moyenne. Ces trois paramètres ont été dans un premier temps analysés séparément.

Aspect de l'enveloppe des gélules

Nombre et forme des encoches

L'aspect extérieur des gélules a été premièrement évalué suivant le nombre et la forme des encoches, encore appelées « systèmes de fermeture de gélules ». Les résultats sont illustrés sur la Figure 32.

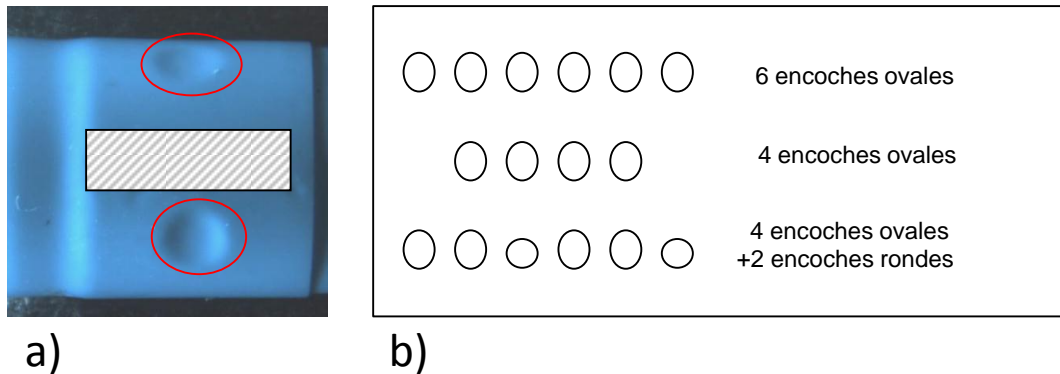


Figure 32 : a) Exemple d'encoches observées sur une gélule contrefaite (encerclées sur la photo). Le nom du produit a été masqué.

b) Trois types d'encoches identifiés sur les contrefaçons étudiées. Le premier type correspond également aux gélules authentiques.

Trois différents types de système de fermeture de gélules ont été observés parmi les contrefaçons : quatre encoches ovales, six encoches ovales et six encoches respectant l'alternance de deux encoches ovales et une encoche ronde (Figure 32). Les gélules authentiques présentent quant à elles six encoches ovales, les autres types de système de fermeture n'ayant jamais été utilisés pour les gélules authentiques.

Ces caractéristiques physiques, acquises lors de la fabrication des gélules, témoignent de l'utilisation d'instruments commerciaux [67].

Aspect général des enveloppes

L'aspect général des enveloppes a ensuite été étudié, car certaines gélules présentent un aspect inhabituel (Figure 33).

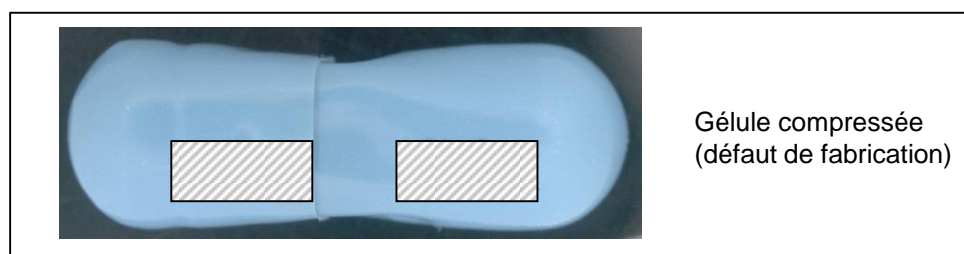


Figure 33 : Aspect d'une gélule contrefaite. Certaines gélules, comme celle illustrée, ont été retrouvées dans les blisters sous une forme « comprimée ». Le nom du produit et de la marque a été masqué.

Les gélules authentiques analysées ont un aspect normal, dans le sens où elles n'ont pas été endommagées lors de la fabrication ou du transport en blisters. L'enveloppe des gélules contrefaites a au contraire été comprimée dans le cas de plusieurs saisies, et ceci avant emballage.

Inscription de la marque

L'inscription de la marque sur les gélules se présente sous différentes polices. Deux types de « R » différents, plus faciles à distinguer que les autres lettres, se retrouvent sur les inscriptions « Roche » des gélules étudiées (Figure 34).

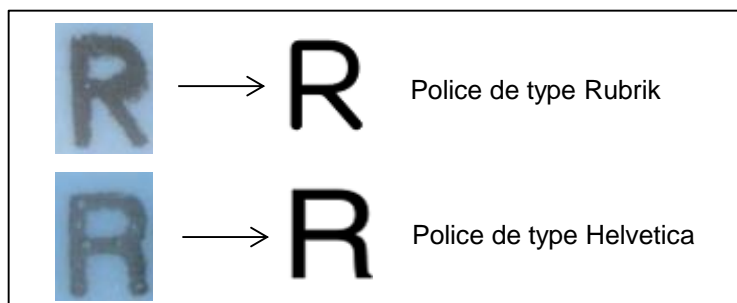


Figure 34 : Aspect de l'inscription du « R » de la marque Roche selon deux types de police (Rubrik et Helvetica)

Le nom de la marque est inscrit sur les gélules contrefaites avec un « R » proche des polices Helvetica et Rubrik tandis que sur les gélules authentiques il suit le type Helvetica.

Un autre type d'erreurs a également pu être observé au niveau des enveloppes des gélules contrefaites, celui de l'emplacement des inscriptions. La marque Roche est imprimée pour les gélules authentiques sur la coiffe de l'enveloppe tandis que le nom du produit l'est sur le corps. La marque a été inscrite sur certaines contrefaçons sur les deux côtés, et parfois le nom du produit sur les deux côtés. Le nom du produit était dans d'autres cas de contrefaçons manquant. Dans le quatrième type de contrefaçon observé, l'emplacement entre le nom de la marque et celui du produit était inversé.

Ces erreurs au niveau de l'inscription ne se retrouvent que sur quelques gélules des huit saisies concernées (saisies #2, #3, #5, #8, #22, #23, #26 et #33). Cette information, peu discriminante, n'a donc pas été retenue pour l'analyse des enveloppes mais conservée pour l'estimation de la qualité du travail des contrefacteurs.

Un autre type de caractéristique a pu être observé lors de l'analyse des enveloppes. Il a en effet pu être constaté que les gélules contrefaites étaient pour la plupart très fragiles et se cassaient facilement, alors que l'enveloppe des gélules authentiques est souple. Cette information est également conservée pour l'estimation de la qualité des gélules contrefaites.

Couleur

Les enveloppes des gélules ont finalement été évaluées par rapport à leur couleur (Figure 35).

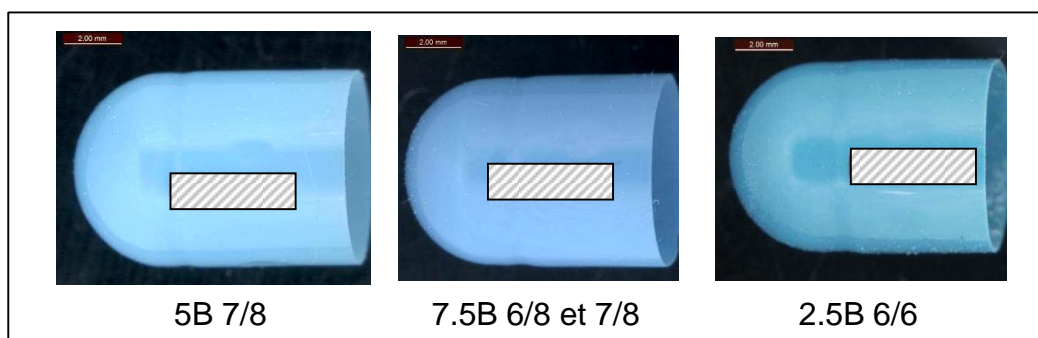


Figure 35 : Trois nuances principales de couleur observées sur les gélules contrefaites selon le Code Munsell [66]. Les gélules authentiques présentent uniquement la couleur 7.5B 7/8.

Trois couleurs sont observées parmi les contrefaçons (Codes Munsell 7.5B 6 – 7/8, 2.5B 6/6 et 5B 7/8) tandis que les gélules authentiques possèdent toutes la même couleur (7.5B 7/8).

Types d'enveloppes

Les quatre paramètres permettant d'évaluer l'aspect des enveloppes ont ensuite été associés et des types d'enveloppes ont pu être définis (Tableau 7).

Nombre d'encoches	Aspect global de l'enveloppe	Type de police du « R »	Couleur de la gélule	Types d'enveloppes	Saisies (ou profils de saisie) correspondantes
4	normal	Helvetica	7.5B 6 – 7/8	a	#5, #2, #6 p2, #27p2, #22, #14, #3, #1, #19
4+2	normal	Rubrik	7.5B 6 – 7/8	b	#6 p1, #27 p1, #9 p1, #11p1, #25, #24, #17, #21, #20, #29, #12
4	compressé	Helvetica	7.5B 6 – 7/8	c	#9 p2, #11p2, #15, #18
6	normal	Rubrik	2.5B 6/6	d	#13, #32, #33
4	normal	Rubrik	5B 7/8	e	#23
4+2	normal	Helvetica	7.5B 6 – 7/8	f	#26, #30, #31
4	normal	Rubrik	7.5B 6 – 7/8	g	#10
6	normal	Helvetica	7.5B 6 – 7/8	h	#7, gélules authentiques
6	normal	Rubrik	7.5B 6 – 7/8	i	#8

Tableau 7 : Types d'enveloppes de gélules déterminés d'après les quatre critères physiques étudiés

Neuf types d'enveloppes ont été déterminés parmi les gélules contrefaites. Les gélules authentiques suivent un seul type d'enveloppe, nommé « h ». Seule la saisie #7 possède des gélules du même type que les gélules authentiques. Certains types d'enveloppe, comme les types c et d, regroupent des saisies de même composition chimique. D'autres, comme les profils a, b et f, associent certaines saisies de même composition chimique et d'autres de recette différente.

Aspect du contenu des gélules

L'aspect du contenu de gélules est ensuite évalué. Celui-ci devrait être le même pour deux gélules provenant du même lot de production. Il est en effet envisageable qu'une même composition chimique puisse être obtenue par hasard entre des gélules contrefaites de saisies différentes, mais il est peu probable d'avoir également par hasard un aspect physique non distinguable si les sources sont différentes.

L'aspect du contenu est étudié entre gélules contrefaites de composition chimique similaire, ainsi qu'illustré sur la Figure 36.



Figure 36 : Aspect du contenu de gélules présentant une composition chimique similaire

Les deux gélules de gauche sur la Figure 36 (saisies #6 p2 et #27 p2) ont un même aspect de contenu, sous forme de granules irrégulières. Il semblerait donc que ces gélules proviennent bien du même lot de production. Le contenu de la troisième gélule (saisie #22), également de composition similaire, se présente sous forme de fine poudre et provient alors probablement d'un lot de production différent. L'aspect physique de la poudre permettrait donc de distinguer des lots de production non distinguables par le profil chimique et l'aspect de l'enveloppe.

Des contenus d'autre aspect ont pu être observés parmi les gélules contrefaites, comme des poudres cristallines, des granules grises plissées, des granules lisses blanches et de longues granules jaunes. Les gélules authentiques possèdent des granules d'aspect n'ayant jamais été reproduit parmi les 33 saisies analysées.

Les résultats obtenus pour l'analyse de l'aspect des contenus sont reportés sur le Tableau 8.

Numéro de saisie	Aspect du contenu
#7 / #30 / #31	Granules lisses irrégulières
#10 / #6 (p2) / #27 (p2) / #11(p1) / #9 (p2) / #3	Granules affilées irrégulières
#6 (p1) / #27 (p1) / #25 / #24 / #17 / #21	Granules affilées irrégulières (avec poudre)
#19 / #1 / #12 / #29 / #30 / #5 / #2 / #14	Poudre agglomérée
#26	Longues granules blanches
#15 / #18 / #11 (p2) / #9 (p1)	Granules grises plissées
#13 / #33 / #32 / #22	Poudre fine
#8	Poudre cristalline
#23	Longues granules jaunes

Tableau 8 : Résultats obtenus pour l'étude de l'aspect des contenus de gélules

Masse des gélules

Les masses moyennes des gélules contrefaites ont été calculées par saisie et profil de saisie et reportées avec les masses moyennes des gélules authentiques sur le Tableau 9.

Numéro de saisie	Masse moyenne (mg)	RSD (%)
#3	223.7	N.A.
#30	231.1	40
#13	241.1	14
#22	243.3	N.A.
#31	249.5	N.A.
#20	253.8	N.A.
#15	265.4	20
#32	267.1	8
#33	267.1	6
#29	268.5	3
#2	276.1	35
#12	279.4	5
#9 p1	282.0	14
#7	289.3	19
#19	291.5	N.A.
#1	294.4	N.A.
#18	298.3	13
#6 p1	301.0	20
#23	301.9	2
#11 p2	308.0	19
#27 p1	309.0	N.A.
#9 p2	312.0	4
#10	314.0	5
#27 p2	316.0	3
#11 p1	318.0	6
#6 p2	320.0	N.A.
#5	323.7	4
#17	330.7	7
#25	332.5	10
#24	340.4	5
#21	344.6	N.A.
#8	356.4	21
#14	363.0	8
#26	383.6	4
R1	320.8	1
R2	320.1	1
R3	320.7	1
R4	321.2	1
R5	315.4	1
R6	319.3	1

Tableau 9 : Masse moyenne des gélules contrefaites (par ordre croissant) et authentiques avec les RSD correspondant. Pour les saisies ne contenant qu'une gélule, le RSD n'est pas fourni (N.A., non applicable).

Les gélules contrefaites ont souvent une masse moyenne très différente de celle des gélules authentiques (Tableau 9). La masse des gélules peut donc être une information utile pour l'étape d'identification de gélules douteuses. Si elle n'est pas dans la gamme de masse des gélules authentiques, l'analyse constituera déjà une bonne indication qu'il s'agit d'une contrefaçon.

Les masses moyennes des gélules authentiques sont comprises entre 315 et 321 mg, avec un RSD de 1% alors que les gélules contrefaites ont une masse moyenne allant de 224 à 384 mg, avec un RSD variant de 2 à 40%. Les mesures effectuées sur les gélules contrefaites montrent certains RSD au-delà du seuil de qualité des gélules authentiques, mais une régularité dans la masse pour d'autres.

Reproductibilité des analyses physiques

Aspect des enveloppes

Les trois opérateurs choisis pour étudier la reproductibilité des analyses n'ont eu aucune difficulté à sélectionner l'une des trois possibilités rencontrées pour le nombre et la forme des encoches ainsi que les deux types de forme du « R ». De même les gélules d'aspect compressé ont été distinguées des gélules d'aspect normal sans ambiguïté.

Concernant la couleur des enveloppes, les opérateurs ont pu attribuer le même code pour la majorité des gélules. Pour quelques gélules contrefaites, les opérateurs ont hésité entre les codes 7.5B 6/8 et 7.5B 7/8. Ces derniers codes ont donc été regroupés en un seul type de couleur.

Aspect du contenu

La reproductibilité de l'étude de l'aspect du contenu a été étudiée grâce à la Figure 37.

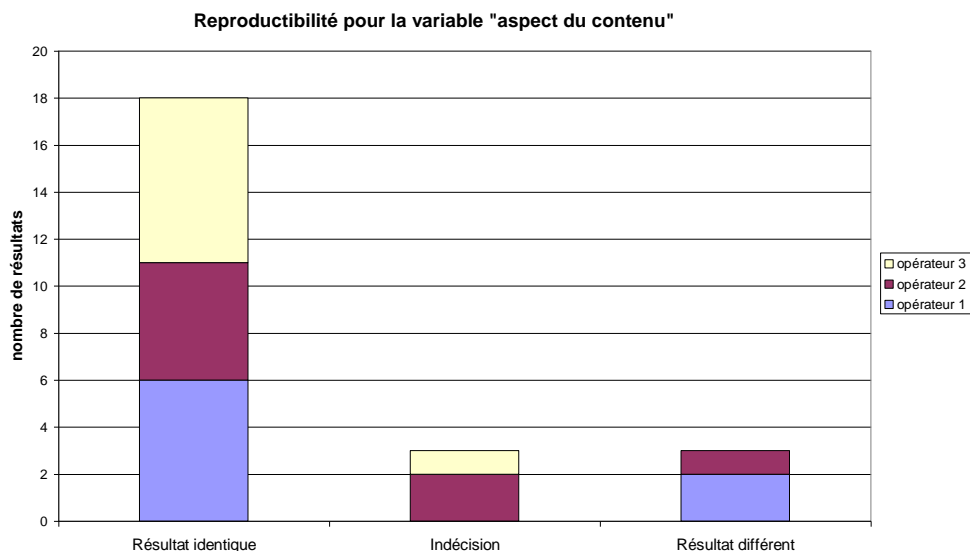


Figure 37 : Reproductibilité de l'étude de l'aspect du contenu en fonction des opérateurs

Dans la majorité des cas, les opérateurs ont proposé les mêmes aspects de contenu de gélule entre les saisies. Les résultats étaient divergents dans trois cas sur 24, et les opérateurs indécis pour trois résultats présentés sur 24. Les résultats de ces analyses sont donc considérés comme acceptables.

3.2.4 Liens obtenus par l'analyse des gélules

Apport des variables physico-chimiques

Les variables analysées au niveau des productions de principe actif, des unités de production pharmaceutique et des lots de production sont résumées dans le Tableau 10 avec leur apport et avantages pour le profilage des gélules.

Caractéristiques		Pertinence	Sensibilité	Précision	Rapidité	Simplicité
Variables étudiées						
Liste des composés	Raman, PIR	***	**	***	***	***
	GC-MS, MIR	***	***	**	**	**
Classification Raman		***	**	***	***	**
Profil de sibutramine (LC-MS)		***	***	***	**	*
Caractéristiques physiques (aspect de l'enveloppe, du contenu et masse)		***	N.A.	**	**	***

Tableau 10 : Caractéristiques des variables physico-chimiques étudiées (***) très bien, **bien, * assez bien, N.A. non applicable)

Les variables utilisées pour l'analyse des gélules sont considérées pertinentes et sont, après développement des méthodes, simples et rapides. La sensibilité et la précision des variables sont également suffisantes pour leur utilisation dans le processus de profilage. De nombreux liens ont en effet pu être révélés entre les saisies grâce à chacune de ces variables.

Etablissement des liens et classification chimique

Répartition des saisies

Les résultats des variables physico-chimiques sont ensuite rassemblés de manière à définir une classification chimique des saisies. Chaque niveau de classification correspond aux étapes de production chimique et galénique des gélules. Ainsi le premier niveau défini est la production du principe actif, le deuxième l'unité de production pharmaceutique et le troisième le lot de production. La répartition des saisies par rapport à ces trois niveaux de production est résumée dans le Tableau 11.

Production de principe actif	Unité de production pharmaceutique	Lot de production	Numéro de saisie
Sibutramine de profil de production n°1	A	A1	#7
		A2	#10
		A3	#19
	B	B1	#1
	C	C1	#26
	D	D1	#6 p2, #27 p2
		D2	#22
	E	E1	#6 p1, #27 p1, #25, #24, #17, #21
		E2	#11 p1, #9 p2
	Absence de principe actif	F	F1
G		G1	#30
		G2	#31
H		H1	#29, #20, #12
I		I1	#5, #2
J		J1	#33, #32, #13
		J2	#8
K		K1	#14
L		L1	#3
M	M1	#23	
Inconnu (gélules non disponibles)			#4, #16, #28

Tableau 11 : Répartition des saisies en fonction des productions de principe actif, unités de production pharmaceutique et lots de production

- Le premier niveau de lien défini est celui de la production de principe actif. Un seul principe actif, la sibutramine, a été retrouvé dans les gélules contrefaites. De plus, toutes les gélules contenant de la sibutramine possèdent un profil de production identique, nommé arbitrairement « profil de production n°1 ». Plusieurs saisies sont donc reliées à ce niveau. Certaines gélules ne contiennent aucun principe actif.
- L'unité de production pharmaceutique correspond au deuxième niveau de classification et regroupe des gélules de composition chimique analogue. La répartition des saisies entre unités de production pharmaceutique a été proposée en associant les résultats de la classification Raman à ceux de la liste des composés

chimiques. 13 compositions chimiques différentes ont ainsi pu être définies au sein des gélules contrefaites, correspondant aux unités nommées arbitrairement de A à M.

- Le lot de production constitue le troisième et dernier niveau de classification et se base sur l'étude des caractéristiques physiques des gélules. D'un à trois lots de production par unité de production pharmaceutique ont pu être définis. Ces lots ont été nommés par la lettre de l'unité de production suivie d'un chiffre arbitraire (par exemple A1).

De nombreuses saisies ont ainsi pu être liées, que ce soit au niveau de la production de principe actif, de l'unité de production pharmaceutique ou du lot de production. Quatre saisies multiprofiles ont été identifiées (#6, #9, #11 et #27), qui permettent de relier des saisies avec et sans principe actif et donc des unités de production pharmaceutique différentes.

Détails des résultats du profilage

Le détail des résultats obtenus pour chaque saisie est présenté par lot de production dans l'annexe 3. Un exemple est illustré sur les Tableaux 12 et 13, qui présentent les résultats obtenus pour deux lots de production de la même unité de production pharmaceutique.


Saisie	#13 / #33 / #32
Classe Raman	15
Composés	Amidon
Aspect du contenu	Poudre fine 
Aspect de l'enveloppe	Type d
Masse (RSD)	248 mg (30) (par saisie : 241 mg (14) / 267 mg (6) / 267 mg (8))

Tableau 12 : Résultats obtenus pour le lot de production J1


Saisie	#8
Classe Raman	15
Composés	Amidon
Aspect du contenu	Poudre cristalline 
Aspect de l'enveloppe	Type i
Masse (RSD)	356 mg (21)

Tableau 13 : Résultats obtenus pour le lot de production J2

Les Tableaux 12 et 13 permettent d'expliquer la répartition des saisies en fonction des résultats obtenus pour chaque variable de l'analyse physico-chimique. Entre les lots de production J1 et J2, les différences résident dans les caractéristiques physiques des gélules, c'est-à-dire l'aspect des contenus, le type d'enveloppe et la masse moyenne des gélules.

Validation du profilage chimique avec de nouvelles saisies

Les cinq saisies effectuées en 2011 et 2012 ont ensuite été analysées afin de tester la méthode de profilage chimique développée avec les 33 saisies. Les résultats détaillés de l'analyse de ces saisies sont disponibles en annexe 4.

Les saisies de validation #34, #36, #37 et #38 ont pu être classées dans le lot de production A4. Il s'agit pour ces quatre saisies de la même unité de production pharmaceutique A que les saisies #7, #10 et #33, ainsi que de la même production de principe actif que 14 des 33 saisies étudiées précédemment.

Les gélules de la saisie #35 ne possèdent pas de principe actif et ont été classées dans une nouvelle unité de production nommée N.

La méthode de profilage chimique développée est simple à utiliser, et les liens avec des saisies antérieures faciles à effectuer. Cependant, la recette peut évoluer avec le temps et les composés à disposition. Il est donc d'autant plus intéressant d'ajouter à ces résultats ceux des analyses de l'emballage.

Visualisation des liens chimiques entre les saisies

Les liens observés entre les saisies grâce au profilage chimique ont été représentés sur le schéma de l'annexe 5.

Pour chaque saisie, des informations circonstancielle ont également été introduites (Figure 38). Il s'agit du lieu, du numéro et de la date de saisie ainsi que du nombre de gélules saisies.


 Egypt	Lieu de saisie
#1	Numéro de saisie
160 cp.	Nombre de gélules saisies
04.2006	Date de saisie

Figure 38 : Informations circonstancielle illustrées sur les schémas d'Analyst's Notebook

Les liens chimiques observés lors du profilage sont représentés sur l'annexe 5 à l'aide des symboles illustrés ci-dessous (Figure 39).

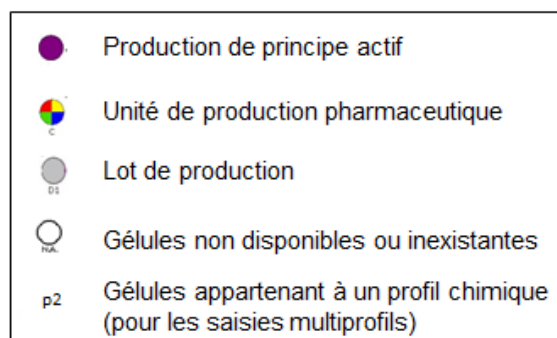


Figure 39 : Symboles utilisés pour la représentation des liens chimiques dans Analyst's Notebook

Les trois niveaux de liens chimiques définis entre les saisies ont chacun été représentés par un symbole différent (Figure 39).

Les trois saisies pour lesquelles aucune gélule n'était disponible pour analyse ont été renseignées par un autre symbole.

Les profils des saisies sont renseignés par des symboles portant « p1 » ou « p2 ».

A chacun des trois niveaux définis, de nombreux liens ont pu être établis entre les 30 saisies ayant pu être analysées. La production de principe actif rassemble par exemple cinq unités de production pharmaceutique, ce qui représente 14 des saisies étudiées.

Un exemple d'unité de production pharmaceutique est représenté sur la Figure 40.

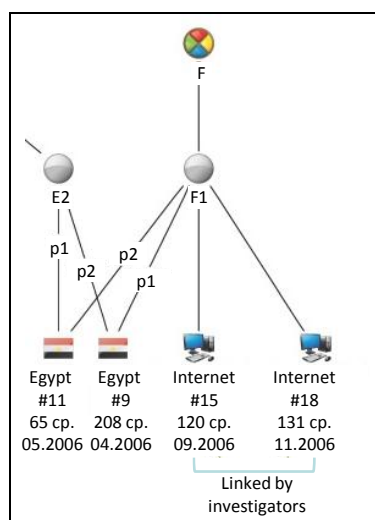


Figure 40 : Exemple de liens chimiques observés entre quatre saisies du lot de production F1

Quatre saisies appartenant au même lot de production sont présentées sur la Figure 40. Deux d'entre elles sont multiprofiles et appartiennent à la fois au lot de production F1 et au lot de production E2. Ces saisies multiprofiles permettent ainsi de révéler des liens entre unités de production pharmaceutique utilisant un principe actif et unités produisant des gélules sans principe actif.

3.3 Résultats obtenus pour l'étude de l'emballage contrefait

3.3.1 Etude des unités de production de blisters

Numéro de lot et dates de fabrication et expiration des blisters

Les blisters sont analysés suivant une variable associant le numéro de lot aux dates de fabrication et d'expiration. La fréquence des numéros de lots est dans un premier temps relevée. L'étude des numéros de lot est ensuite effectuée en association avec les dates de fabrication et d'expiration.

Fréquence des numéros de lots sur les blisters et les boîtes

Chaque nouveau lot de production de gélules authentiques reçoit un numéro de lot différent. Par conséquent la fréquence d'apparition des numéros de lots sur les contrefaçons étudiées est intéressante à étudier. Celle-ci a été calculée en associant les numéros retrouvés sur les boîtes à ceux des blisters.

Le numéro de lot le plus représenté, B2306, apparaît 14 fois et est suivi de loin par B2395, relevé six fois. Les autres numéros de lots n'ont été utilisés qu'une fois dans les saisies disponibles. Parmi les autres numéros apparaissent E2 306 et B2300, qui s'apparentent au numéro B2306.

Tous les numéros de lot utilisés par les contrefacteurs correspondent à des numéros de lots produits par Roche, excepté E2 306.

Des liens peuvent d'autre part être établis entre les numéros de lot B2306 et B2395. En effet, les blisters des saisies #29 et #12 possèdent le numéro B2395 alors qu'ils ont été saisis dans des boîtes de numéro B2306.

La variable « numéro de lot » utilisée seule est assez discriminante car la majorité des numéros de lots ne sont ici représentés qu'une seule fois. Elle constitue une information très

intéressante qui est alors étudiée pour plus de pertinence en association avec les dates de fabrication et d'expiration.

Combinaison des numéros de lots et dates de fabrication et d'expiration

Pour un blister et une boîte authentiques, à un numéro de lot donné correspondent une seule date de fabrication et une seule date d'expiration. La différence entre ces dates est d'exactement trois ans pour les gélules authentiques X. D'autre part, le même numéro de lot et les mêmes dates doivent être retrouvés sur les boîtes et sur les blisters.

Les erreurs au niveau des numéros de lot et des dates de fabrication et d'expiration sont fréquemment observées sur les blisters et boîtes contrefaits des gélules X.

La différence de temps entre la date de fabrication et d'expiration est ainsi parfois plus courte ou plus longue que pour le produit authentique. Pour les deux saisies étudiées, la date de fabrication est même identique à la date d'expiration. D'autre part, lorsque le numéro de lot existe, ces dates ne correspondent que peu souvent aux dates du numéro de lot authentique concerné.

Ces erreurs, répétées entre différentes saisies, sont particulièrement pertinentes.

Analyse des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters

Les analyses de ces données sur les blisters et les boîtes sont dans un premier temps effectuées séparément puis les résultats obtenus sur les deux types d'emballage sont confrontés.

Les numéros de lots et dates de fabrication et d'expiration gravés sur les blisters contrefaits sont présentés dans le Tableau 14 avec les numéros des saisies correspondantes. Les numéros de lot commencent par la lettre correspondant au site de production.

Numéro de lot	Date de fabrication	Date d'expiration	Numéros de saisies
B2306	03 2003	04 2007	#9 p1, #11 p2, #15, #18
	03 2004	03 2007	#9 p2, #11 p1
	03 2003	03 2006	#10
	N.A.	03 2006	#4
	03 2006	03 2009	#17, #21
	N.A.	03 2009	#25
	N.A.	N.A.	#3
	N.A.	N.A.	#2
B2395	03 2005	03 2008	#12, #13
	05 2005	03 2008	#20, #29
	02 2011	02 2011	#32, #33
B1493	03 2001	03 2004	#7
B1588	05 2005	05 2007	#8
M1263	03 2006	03 2009	#14
M1363	02 2007	02 2010	#23
M1388	07 2006	07 2009	#26
M1265	05 2008	05 2011	#30
M1344	03 2006	N.A.	#27

Tableau 14 : Numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration relevés sur les blisters contrefaits

En rouge : écart incorrect entre les deux dates

En orange : dates incorrectes pour le numéro de lot considéré

Certaines saisies possèdent le même numéro de lot et les mêmes dates de fabrication et d'expiration, révélant ainsi des liens au niveau de la production de blisters (Tableau 14).

Deux saisies multiprofiles au niveau des blisters ont également pu être identifiées (saisies #9 et #11). Chacune de ces deux saisies a donc été séparée en profils p1 et p2.

Les liens obtenus par l'étude des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration sont notamment intéressants lorsque les dates ne correspondent pas à celles du numéro de lot authentique, comme indiqué en orange dans le tableau. Peu de saisies, moins de 19% d'entre elles, possèdent en effet des dates identiques à celles du numéro de lot authentique sur les blisters. Les saisies #9 p2 et #11 p1 d'une part et les saisies #17 et #21 d'autre part sont ainsi fortement liées. De la même manière des liens pertinents entre les saisies #12 et #13 sont observés.

Les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration génèrent des indicateurs d'autant plus pertinents lorsque des erreurs d'écart entre les dates de fabrication et d'expiration ont été faites (présentées en rouge dans le tableau). Ces dates ne correspondent de plus pas aux dates du numéro de lot authentique. Les saisies #9 p1, #11 p2, #15 et #18 sont ainsi liées par un écart très particulier de quatre ans et un mois. Il en est de même pour les saisies #20 et #29 qui possèdent des dates ayant un écart de 2 ans et 10 mois. Enfin les saisies #32 et #33 sont reliées au niveau du blister par le fait qu'elles possèdent toutes les deux une date de fabrication identique à la date d'expiration.

L'emplacement et l'ordre des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration sur les blisters constituent également des informations intéressantes. Les blisters de trois saisies, #13, #32 et #33 présentent un ordre différent de celui des blisters authentiques et identique entre eux. Les saisies #32 et #33 ont de plus les mêmes numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration de blister. Cependant, les blisters de toutes les autres saisies ont un emplacement et un ordre de numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration identiques à ceux des blisters originaux. Cette variable est donc considérée comme peu discriminante et est uniquement utilisée pour l'évaluation de la qualité du travail des contrefacteurs.

3.3.2 Etude des unités de production de boîtes

Numéros de lots et dates de fabrication et d'expiration des boîtes

Analyse des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des boîtes

De la même manière que pour les blisters, un numéro de lot donné de boîte authentique correspond à une seule date de fabrication et une seule date d'expiration. La différence entre ces dates doit également être d'exactly trois ans et les mêmes données doivent être présentes sur les blisters et sur les boîtes.

Les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration relevés sur les boîtes contrefaites sont présentés dans le Tableau 15 avec les numéros des saisies correspondantes.

Numéro de lot	Date de fabrication	Date d'expiration	Numéros de saisies
B2306	03 2003	03 2006	#5, #10, #4
	03 2004	03 2007	#6
	N.A.	03 2007	#12
	03 2003	04 2007	#9
	03 2006	03 2009	#24, #17, #14, #29
	N.A.	03 2009	#25
	N.A.	N.A.	#21
E2 306	03 2006	03 2009	#16
B2300	03 2006	03 2009	#14
B2395	03 2005	03 2008	#13
	03 2005	03 2008	#20
	02 2008	02 2011	#32
M1388	07 2006	07 2009	#26
M1243	07 2005	07 2008	#8
M1616B01	05 2008	05 2011	#28
M1363	02 2007	02 2010	#23
M1344	03 2006	03 2009	#27
M1265	05 2008	05 2011	#30

Tableau 15 : Numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration relevés sur les boîtes contrefaites

En rouge : écart incorrect entre les deux dates

En orange : dates incorrectes pour le numéro de lot considéré

Certaines dates ne correspondent pas à celles du numéro de lot authentique (en orange dans le Tableau 15), ce qui permet de relier de manière pertinente les saisies #14, #17, #24 et #29 qui présentent les mêmes numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration. Les boîtes des saisies #5, #10 et #4 peuvent être reliées de la même manière. Peu de saisies, c'est-à-dire 17% d'entre elles, possèdent des boîtes ayant des dates identiques à celles du numéro de lot authentique, ce qui suggère que les liens effectués avec cette combinaison de variable sont pertinents.

Le numéro de lot E2 306 n'ayant jamais été utilisé pour les produits authentiques, les dates associées ont donc également été inventées par les contrefacteurs.

Différences entre numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters et des boîtes

Les informations de numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration entre les blisters et les boîtes sont identiques, et donc redondantes, uniquement dans 32% des cas. Il demeure donc intéressant de considérer la variable à la fois sur les blisters et sur les boîtes, d'autant plus qu'il s'agit ici de deux éléments d'emballage différents.

Certaines valeurs des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration sont différentes entre boîtes et blisters d'une même saisie (#9 p2, #12, #14, #8, #20, #29 et #32).

De plus là où des informations manquent sur les blisters, elles peuvent être présentes sur les boîtes, ou inversement.

Code-barres et numéro de boîte

Le numéro présent sur la boîte des produits authentiques, lorsqu'il est composé de huit chiffres, est le même que celui introduit dans le code-barres. S'il s'agit d'un code-barres plus court (à six chiffres), les numéros sont alors les mêmes, mais précédés d'un 1, d'un 2 ou d'un 3. De plus le même numéro de boîte ne peut pas être utilisé pour deux numéros de lot différents.

Les résultats obtenus pour les boîtes de chaque saisie disponible sont résumés dans le Tableau 16.

Code-barres	Numéro de boîte	Numéros de saisie
077667	3077667	#13, #24, #12, #20, #29, #4
077667	N.A.	#10
illisible	3077667	#16
077667	1444697	#17, #32
064891/illisible	3064891	#7
illisible	3064891	#14
064891	N.A.	#9 p1 et p2
264378 / 8699505152981	3264378	#26
NA / 8699505152981	3264378	#8
519317	3519317	#27 p1 et p2
602559	3602559	#23
10079894	10079894	#28
illisible	3607577	#30

Tableau 16 : Code-barres et numéros relevés sur les boîtes contrefaites

Les données identiques ou correspondantes sont présentées de la même couleur.

Les numéros de boîtes et les codes-barres présentant des informations corrélées à 55%, ils ont été associés pour plus de pertinence. La combinaison du code-barres et du numéro de boîte permet alors de révéler des liens entre les boîtes contrefaites.

Le numéro et code-barres (3)077667 est de loin le plus utilisé par les contrefacteurs. Les saisies #13, #24, #12, #20, #29 et #4 possèdent ainsi ces mêmes numéros de boîte et codes-barres (en orange). Etant donné le nombre de numéros de boîtes possibles pour les produits authentiques, il est peu probable qu'il s'agisse simplement d'une coïncidence et un lien sera donc proposé entre ces saisies.

Des données manquantes sont observées pour les saisies #10 et #16, mais le code-barres pour la première saisie et le numéro de boîte pour la deuxième sont les mêmes que ceux des saisies précédentes.

De même les saisies #17 et #32 sont reliées aux saisies précédemment évoquées par le code-barres 077667. Elles possèdent de plus entre elles le même numéro de boîte 1444697, alors que celui-ci est totalement différent du code-barres.

Le code-barres ou le numéro est manquant sur les boîtes des saisies #7, #14 et #9, mais en associant les deux types de données l'hypothèse d'un lien entre ces saisies est alors émise.

Les saisies #26 et #8 sont également reliées entre elles par le numéro de boîte et un code-barres additionnel retrouvé sur les boîtes des deux saisies (en bleu).

Pour plusieurs saisies, le code-barres utilisé ne peut être lu par le lecteur. Leur schématisation est cependant différente entre les saisies, signifiant qu'elles ne peuvent être liées de manière pertinente sur le seul point commun d'un code-barres illisible.

Le même numéro de boîte ne peut théoriquement pas être utilisé pour deux numéros de lot différents. Ainsi si deux saisies possèdent des boîtes avec le même numéro de boîte ou code-barres mais un numéro de lot différent, le lien observé sera d'autant plus pertinent. Le numéro et code-barres (3)077667 est utilisé par les contrefacteurs pour des saisies ayant comme numéros de lot B2306 et B2395. Il existe ainsi un lien d'autant plus pertinent entre les saisies #13 et #20 de numéro de lot B2395 et toutes les autres saisies possédant ce numéro et/ou code-barres (Tableau 16).

Logo de sécurité de la boîte

Les logos de sécurité constituent le troisième type de variable analysée sur les boîtes. Ces logos consistent en des dessins de quelques millimètres carrés imprimés sur les boîtes. Ils

sont parfaitement identiques quel que soit le produit Roche et donc identiques entre différentes boîtes d'un même médicament. Les logos authentiques ne sont pas illustrés par soucis de confidentialité. Plusieurs types de logos contrefaits ont été définis d'après des défauts et différences flagrants par rapport au logo authentique (Tableau 17).

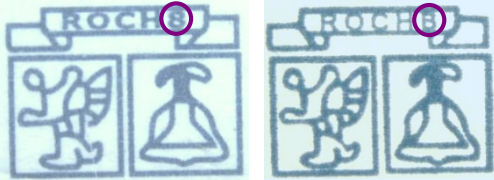
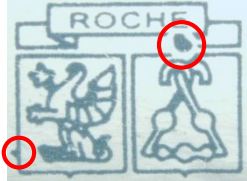



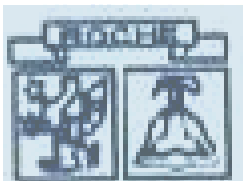
Type de logo	Photo du logo	Saisies correspondantes
I		#13, #32
II		#24, #29
III		#16
IV		#14
V		#8
VI		#20
Bonne copie (absence de défaut particulier)	Non illustré	#7, #26, #27, #28, #10, #12, #9, #17, #30, #4

Tableau 17 : Types de logo observés sur les boîtes contrefaites des différentes saisies

Les liens présentés dans le Tableau 17 concernent les saisies #13 et #32 d'une part par le logo de type I, et les saisies #24 et #29 d'autre part par le logo de type II. D'autres logos

présentent des erreurs caractéristiques (types III à VI) mais n'ont cependant été retrouvés que sur les boîtes d'une seule saisie à la fois. Les logos des saisies restantes, désignés comme « bonne copie », ne possèdent pas d'erreurs particulières et ne permettent donc pas de relier les saisies de manière pertinente.

Pour le lien de type I, les logos des saisies #13 et #32, très stylisés, sont très proches et se différencient uniquement par un détail (encerclé en violet). Le « E » de « ROCHE » est en effet devenu un « 8 » pour la saisie #13 et un « B » pour la saisie #32. L'un des logos a donc vraisemblablement été mal copié sur l'autre.

Les logos de type II des saisies #24 et #29 sont totalement similaires et présentent les mêmes anomalies. Des taches probablement dues à un défaut de dessin sur la machine d'impression sont présentes sur les logos des deux boîtes aux mêmes endroits (encerclés en rouge). Un lien particulièrement pertinent est donc révélé entre les saisies #24 et #29 au niveau des boîtes contrefaites.

Les logos possédant les autres types d'erreurs sont particulièrement mal copiés par rapport aux logos authentiques et seront alors retenus afin de pouvoir effectuer des liens avec de futures saisies.

Etude de reproductibilité de l'analyse des logos

Afin d'évaluer la reproductibilité de ces analyses, trois opérateurs ont été sollicités pour comparer les logos des contrefaçons étudiées. Les trois opérateurs ont spontanément relevé les liens précédemment cités entre les saisies #13 et #32 d'une part, et entre les saisies #24 et #29 d'autre part. L'étude des logos est donc considérée comme une variable reproductible.

Type de boîte

Le type de boîte désigne l'aspect général de la boîte suivant la zone géographique de distribution. Un exemple en est le type « English French Arabic » (EFA), destiné au Moyen-Orient.

Le choix du type de boîte pour les gélules X authentiques est de plus de 80 dans le monde. Entre deux types différents, quelques variations sont observées, majoritairement liées au langage utilisé. Cependant, pour un numéro de lot donné, produit pour un nombre limité de pays, le nombre de types de boîtes possibles est réduit à moins de dix, et pour un pays donné à un seul. Ainsi deux contrefacteurs d'emballage agissant dans le même pays peuvent

théoriquement produire les mêmes types de boîtes sans être obligatoirement liés. Ainsi l'information sur le type de boîte ne permet pas de révéler de liens très pertinents entre les saisies mais sera surtout prise en compte pour le renseignement qu'elle apporte au niveau géographique.

D'autre part, deux types de boîte différents ont des chances d'être fabriqués sur des machines différentes, par exemple si celles-ci sont programmées par les producteurs de manière à être peu modifiées. Des types de boîte différents utilisent des langues différentes et ne présentent pas la même disposition de données.

Les différents types de boîtes contrefaites relevés pour les contrefaçons sont présentés dans le Tableau 18.

Type de boîtes	Zone de distribution correspondante	Numéros de saisies
EFA	Moyen Orient	#6, #13, #16, #27, #10, #24, #12, #20, #29, #4
FE Malaisie	Malaisie	#5, #9, #25, #14, #7
FE Malaisie/Myanmar	Malaisie/Myanmar	#28
FE	Asie du Sud Est	#26, #8
SAR	Arabie Saoudite	#17, #32
GR (EG)	Grèce (Egypte)	#30
PI	Philippines	#23

Tableau 18 : Types de boîtes contrefaites observés

EFA : Moyen-Orient ; FE : Asie du sud-est ; SAR : Arabie Saoudite ; GR : Grèce ; EG : Egypte ; PI : Philippines

Une majorité des boîtes suit le format EFA, produit pour le Moyen-Orient (Tableau 18). Le type FE, pour l'Asie du sud-est, est également souvent représenté. Deux saisies utilisent ensuite le type de boîte distribué en Arabie Saoudite.

Le type GR(EG), utilisé pour les boîtes de la saisie #30, n'existe pas pour les produits authentiques. En réalité, l'emballage de la boîte contrefaite correspond au type vendu en Jordanie. Une adresse de contact en Grande-Bretagne a d'autre part été ajoutée sur la boîte.

Le type PI est uniquement utilisé pour les boîtes de la saisie #23 et se présente de manière totalement différente des autres types. Les boîtes correspondantes sont vert foncé et jaunes, alors que pour tous les autres types utilisés, les boîtes sont blanches. Elles sont de plus

les seules boîtes à avoir un format contenant un blister alors que les autres en contiennent quatre.

Un numéro de lot n'est délivré pour les boîtes authentiques que dans quelques types. Il est donc possible que les contrefacteurs aient copié les deux informations en même temps et qu'elles soient corrélées. Les deux types d'information ont été résumés pour chaque saisie dans le Tableau 19.

Type de boîte	Numéro de lot	Type existant pour le lot authentique	Numéros de saisies
EFA	B2306	oui	#6, #10, #24, #12, #29, #4
EFA	B2395	non	#13, #20
EFA	M1344	non	#27
FE	M1388	oui	#26
FE	M1243	oui	#8
FE Malaisie	B2306	non	#5, #9, #25
FE Malaisie	B2300	non	#14
FE Malaisie/Myanmar	M1616B01	oui	#28
SAR	B2306	non	#17
SAR	B2395	non	#32
PI	M1363	non	#23
GR (EG)	M1265	non	#30

Tableau 19 : Types de boîtes et numéros de lots des boîtes contrefaites par saisie

En rouge sont indiqués les cas pour lesquels les types n'existent pas pour le numéro de lot considéré.

Le type de boîte utilisé par les contrefacteurs est parfois produit pour les numéros de lot authentiques correspondants.

Cependant, dans 53% des cas présentés ici, le type de boîte est différent de celui produit par Roche pour les numéros de lots concernés. Les numéros de lots B2395 ne sont, par exemple, normalement pas fabriqués en type EFA, et les numéros de lots B2306 ne le sont pas en type FE.

Ces erreurs permettent de renforcer l'hypothèse de liens entre les saisies. Les saisies #13 et #20 présentent la même erreur de posséder un numéro de lot B2395 en type EFA.

Les saisies #5, #9 et #25 sont également reliées par le fait qu'elles possèdent des boîtes de numéro de lot B2306 dans le type FE Malaisie, combinaison qui n'a pas été utilisée pour les boîtes authentiques.

3.3.3 Etude des unités de production de notices

Code-barres et numéro de notice

L'étude des notices est effectuée à l'aide de deux variables similaires à celles des boîtes, le code-barres et numéro de notice ainsi que les types de notices. Ces nombres doivent cependant différer, pour les produits authentiques, entre les boîtes et les notices correspondantes.

Les résultats obtenus pour les notices contrefaites sont répertoriés dans le Tableau 20 en fonction des saisies correspondantes.

Code-barres	Numéro de notice	Numéros de saisie
385228	2385228	#16, #17, #14, #32
385228	N.A.	#12
519325	3519325	#15, #18
10079849	10079849	#27
3508226	3508226	#24
586197	3586197	#23
illisible	N.A.	#30
Inexistant	Inexistant	#7

Tableau 20 : Code-barres et numéros relevés sur les notices contrefaites

Les données identiques ou correspondantes sont présentées de la même couleur.

Les numéros de notices et les codes-barres sont ici, comme pour les boîtes, considérés comme une seule variable car les informations sont corrélées à 82 % ou plus (Tableau 20). Dans les 18% restant des saisies étudiées, des données sont manquantes pour le numéro. Les deux variables sont pour cette raison gardées et analysées conjointement.

Les saisies #16, #17, #14 et #32 possèdent des notices avec les mêmes codes-barres et numéros de notice (en orange). Le numéro de notice de la saisie #12 est inconnu mais le code-barres est identique à celui des saisies précédemment citées.

D'autres code-barres et numéro de notices permettent de relier entre elles les saisies #15 et #18 (en vert).

Le numéro relevé sur les notices des saisies #16, #17, #14 et #32 correspond à celui normalement utilisé pour les numéros de lots authentiques B2306. Le lien de la saisie #32 avec les trois autres saisies est donc d'autant plus pertinent que le numéro de lot utilisé est B2395. Ce fait montre, une fois de plus, un lien entre ces deux numéros de lots.

La boîte de la saisie #16 ayant d'autre part pour numéro de lot E2 306 et la boîte de la saisie #14, B2300, cela suggère que les contrefacteurs ont probablement copié en réalité le numéro de lot B2306 pour ces deux saisies.

Des différences de qualité du travail des contrefacteurs sont de plus observables. Pour certaines saisies, le numéro de notice est bien précédé d'un chiffre lorsqu'il le faut et le code-barres est identique au numéro à un chiffre près, comme pour les notices authentiques. Des erreurs ont au contraire été commises pour d'autres saisies, comme la présence d'un numéro et d'un code-barres ne respectant pas la règle précédente (saisie #24). Dans le cas de la saisie #30, un code-barres illisible a été utilisé par les contrefacteurs.

Type de notice

Le type de notice représente l'aspect général de la notice suivant sa zone géographique de distribution. Les mêmes abréviations que pour les types de boîtes sont utilisées. Le choix du type de notice pour les gélules X authentiques est donc tout aussi large. De plus, le type d'emballage pour une boîte est censé correspondre, pour les produits authentiques, au type d'emballage de la notice correspondante.

Les différents types de notices contrefaites sont présentés avec en parallèle les types de boîtes contrefaites utilisées par saisie (Tableau 21).

Type de boîte	Type de notice	Numéros de saisies
EFA	EFA	#16, #27, #24
SAR	EFA	#17, #32
FE Malaisie	EFA	#14
EFA	FE	#20
N.A.	FE	#15, #18
PI	PI	#23

Tableau 21 : Types de notices contrefaites par saisie et comparaison avec les types de boîtes contrefaites associées

Le type d'emballage le plus souvent retrouvé sur les notices étudiées est le type EFA, qui est également le type le plus répandu pour les boîtes contrefaites.

Trois saisies possèdent ensuite le type de notice FE et la saisie #23 présente le type PI.

Des divergences sont souvent observées entre les types de boîtes et les types de notices. Ainsi les saisies #17 et #32 présentent la même erreur, celle d'avoir un type de boîte SAR combiné à un type de notice EFA.

Une interaction, ou confusion, entre les emballages des types FE et EFA est de plus observable.

3.3.4 Liens obtenus par l'analyse de l'emballage

Apport des variables de l'emballage

Plusieurs variables ont été analysées afin de caractériser les emballages contrefaits. Leur apport et leurs avantages pour le profilage de l'emballage ont été déterminés d'après les critères de pertinence, sensibilité, précision, rapidité et simplicité (Tableau 22).

Caractéristiques Variables étudiées	Pertinence	Sensibilité	Précision	Rapidité	Simplicité
Numéro et code-barres des boîtes et notices	***	N.A.	***	***	***
Numéros de lots et dates de fabrication et expiration sur les boîtes et blisters	***	N.A.	***	***	***
Logo de sécurité	***	N.A.	***	**	**
Type de boîte et de notice	*	N.A.	***	***	***

Tableau 22 : Caractéristiques des variables de l'emballage étudiées (*** très bien, **bien, * assez bien, N.A. non applicable)

Les variables analysées sur les différentes pièces de l'emballage constituent des paramètres particulièrement simples à mesurer et à interpréter (Tableau 22). Elles permettent d'autre part d'observer des résultats avec une précision et une rapidité optimales. Ces variables sont pertinentes et peuvent être utilisées pour le processus de profilage. Enfin les analyses de l'emballage sont réalisables par leur simplicité de manière décentralisée sur le lieu de saisie.

Etablissement et association des liens de l'emballage

Liens entre les saisies au niveau des unités de production de blisters, boîtes et notices

La variabilité des caractéristiques des emballages contrefaits, notamment pour les boîtes, rend une classification hiérarchique, associant blisters, boîtes et notices, difficile. Certaines données sont de plus manquantes. Les variables ont donc été analysées séparément.

De nombreux liens ont pu être révélés grâce à l'emballage au niveau des unités de production des blisters, des boîtes et des notices (annexe 6) :

- L'analyse des unités de production de blisters est effectuée à l'aide d'une seule variable, les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration. Quatre saisies ont ainsi pu être liées par les mêmes numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration. Deux saisies multiprofiles ont été observées parmi ces saisies. Cinq autres « groupes » composés chacun de deux saisies ont également pu être révélés.
- Les unités de production de boîtes ont été étudiées grâce à trois variables, chacune permettant de révéler des liens entre saisies.
Ainsi trois saisies ont pu être liées entre elles par les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration, puis quatre autres saisies entre elles par d'autres numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration.
Le numéro de boîte et le code-barres ont permis de relier dix saisies. Trois saisies ont également pu être liées entre elles. Enfin deux dernières saisies ont été associées grâce à cette combinaison de variables.
L'étude du logo a finalement montré un lien entre deux saisies pour lesquelles l'un des logos avait été copié sur l'autre. Deux autres saisies (#24 et #29) présentant le même logo ont été liées. Pour ces dernières, toutes les valeurs des variables de boîtes étudiées étant en fait identiques, il a été supposé que les boîtes provenaient du même lot de boîte.
- Les unités de production de notices sont étudiées par l'intermédiaire du numéro de notice associé au code-barres. Grâce à cette combinaison de variables, cinq saisies ont pu être associées d'une part, et deux autres saisies d'autre part.

Exemple de résultats obtenus pour l’emballage de trois saisies

Les résultats obtenus pour trois saisies ont été illustrés de manière à expliquer comment des liens ont pu être révélés aux différents niveaux de production de l’emballage (Tableau 23).

Saisies		#32	#17	#24
Blister	Numéro de lot – date de fabrication – date d’expiration	B2395 – 02.2008 – 02.2011	B2306 – 03.2006 – 03.2009	B2306 – 03.2006 – 03.2009
	Numéro de lot – date de fabrication – date d’expiration	B2395 – 02.2011 – 02.2011	B2306 – 03.2006 – 03.2009	N.A.
Boîte	Logo de sécurité	Défaut type I	Bonne copie	Défaut type II
	Code-barres	077667	077667	077667
	Numéro	1444697	1444697	3077667
	Type de boîte	SAR	SAR	EFA
Notice	Code-barres	385228	385228	3508226
	Numéro	2385228	2385228	3508226
	Type de notice	EFA	EFA	EFA

Tableau 23 : Valeurs des variables d’emballage obtenues pour trois saisies. Les indications de même couleur signifient une concordance de données et donc des liens entre saisies.

Des valeurs identiques (de même couleur) sont observées entre les blisters des saisies #17 et #24 et entre les notices des saisies #32 et #17 (Tableau 23). Le même code-barres est relevé sur les boîtes des trois saisies. De plus les boîtes des saisies #32 et #17 possèdent également le même numéro.

Des liens ont ainsi été révélés entre ces saisies au niveau des unités de production de blisters (saisies #17 et #24), de boîtes (saisies #17, #24 et #32) et de notices (#saisies 32 et #17).

Validation de la méthode d’analyse de l’emballage avec de nouvelles saisies

Les cinq saisies de validation disponibles (saisies #34 à #38) ont ensuite été testées sur la méthode d’analyse de l’emballage de manière à évaluer son efficacité à révéler des liens avec les saisies étudiées. Les résultats détaillés de l’étude de l’emballage pour ces saisies de validation sont disponibles en annexe 7.

Les saisies #34, #36, #37 et #38 présentent les mêmes numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration de blister et peuvent ainsi être liées entre elles au niveau des unités de production des blisters.

De plus la saisie #38 est liée par la production de boîtes aux anciennes saisies #26 et #8 ainsi qu'à la saisie #35 de validation par les codes-barres additionnels retrouvés sur les boîtes. D'autres liens ont pu être révélés au niveau des unités de production de boîtes entre cette saisie #35 et les deux saisies #26 et #8 par les codes-barres et les fautes de textes relevés sur les boîtes.

L'utilisation de cette nouvelle variable que constituent les fautes de texte n'était pas justifiée pour les saisies étudiées précédemment car les fautes observées n'avaient alors pas été reproduites entre les saisies. Ici l'observation effectuée permet de réviser la structure et d'y intégrer cette variable pertinente.

La méthode d'analyse de l'emballage est particulièrement simple et les liens entre les saisies faciles à révéler. Elle a de plus pu être révisée grâce aux saisies de validation avec l'ajout d'une nouvelle variable.

Cette étude d'emballage présente donc tout son intérêt si les recettes chimiques évoluent. Ainsi la saisie #35, pour laquelle aucun lien chimique avec d'autres saisies n'a pu être observé, est reliée par l'emballage à plusieurs saisies étudiées.

Visualisation des liens entre les saisies par l'étude de l'emballage

Les liens obtenus grâce à l'analyse de l'emballage ont été représentés sur l'annexe 8 pour les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters et boîtes, l'annexe 9 pour les variables des boîtes et l'annexe 10 pour celles des notices. Sur ces trois schémas les liens chimiques ont été ajoutés de manière à pouvoir comparer ceux-ci aux informations fournies par l'analyse de l'emballage.

Les résultats de chaque type de variable ont été symbolisés par les icônes de la Figure 41.



Figure 41 : Symboles utilisés pour la représentation des liens de l'emballage dans Analyst's Notebook

Chaque élément d'emballage a permis de révéler des liens entre plusieurs des 33 saisies étudiées au niveau des unités de production de blisters, de boîtes et de notices. Certaines saisies peuvent être reliées par une variable mais présenter des résultats différents par rapport à d'autres.

Unités de production de blisters

De nombreux liens ont pu être révélés entre les saisies étudiées au niveau de la production de blister (annexe 8).

Des saisies multiprofiles sont de plus observables pour certains blisters sur le schéma de l'annexe 8, dont un agrandissement est présenté sur la Figure 42.

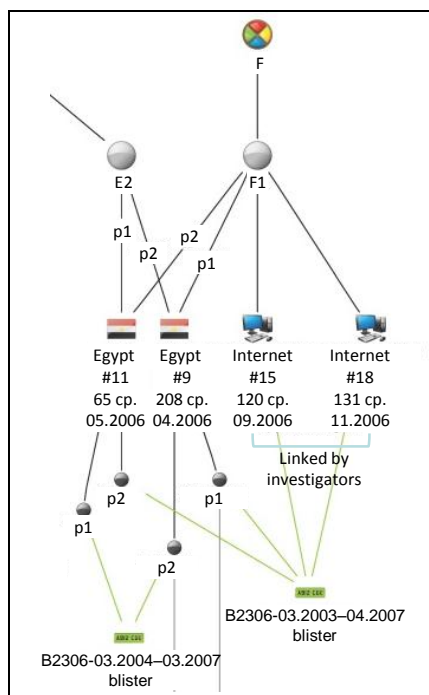


Figure 42 : Exemple de liens de blister et de boîte de numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration au niveau des blisters et des boîtes de quatre saisies d'un même lot de production

Les numéros de lots et dates de fabrication et d'expiration de blisters de quatre saisies appartenant toutes au même lot de production F1 sont représentés sur la Figure 42. Les données des blisters des saisies #9 et #11 montrent qu'il s'agit de saisies multiprofiles. Ces saisies le sont également par le contenu des gélules. Certains blisters ont donc été remplis avec un type de gélules, et d'autres avec un autre type de gélules et les deux sortes de blisters mélangés avant distribution.

Unités de production de boîtes

Les liens effectués par les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters diffèrent de ceux révélés grâce aux numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des boîtes (annexe 8).

Certains liens se complètent si des informations sont manquantes pour l'un ou l'autre type d'emballage, par exemple pour les saisies #17 et #21. D'autres se contredisent, comme pour les saisies #20 et #29, de mêmes numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration de blisters, mais de numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration de boîtes différentes.

Les résultats de toutes les variables utilisées pour l'étude des boîtes sont alors représentés conjointement sur l'annexe 9. Les valeurs des numéros et codes-barres des boîtes,

les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration et les défauts observés sur les logos sont obtenus avec le type de boîte ajouté pour information. Les codes-barres et les numéros de boîtes, considérés comme une seule variable, sont représentés séparément sur le schéma par soucis de clarté.

Certaines informations révélées au niveau des boîtes se recoupent, comme pour les saisies #24 et #29, reliées par quatre variables.

D'autres se contredisent ou se complètent, par exemple pour les saisies #13 et #32 qui présentent le même type de logo et un code-barres identique alors que les numéros de boîte et les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration de boîte sont différents.

Entre les boîtes de saisies différentes, certaines caractéristiques ont donc été reprises, alors que d'autres varient. Plusieurs boîtes semblent avoir été recopiées sur d'autres. Ainsi pour les saisies #14 et #16, les numéros de lots sont B2300 et E2 306, alors que le numéro original le plus souvent reproduit est B2306.

Deux des saisies étudiées, #24 et #29, sont reliées par toutes les valeurs de variable de boîte, y compris par un défaut très caractéristique du logo de sécurité. Les boîtes de ces saisies proviennent vraisemblablement du même lot de production.

Unités de production de notices

Plusieurs saisies ont pu être reliées au niveau des unités de production des notices (annexe 10). Les liens obtenus grâce aux numéros et code-barres observés sur les notices ont été représentés séparément par soucis de clarté.

Un numéro et son code-barres associé reviennent souvent parmi les informations observées. Ils permettent de lier quatre saisies, dont certaines, par exemple les saisies #32 et #16, n'étaient pas directement reliées par les autres éléments d'emballage. Les saisies #15 et #18, liées au niveau des unités de production de blisters, le sont alors également au niveau des notices.

Confrontation entre liens chimiques et liens de l'emballage

Exemples de saisies provenant du même lot de production de gélules

Les liens obtenus avec l'emballage tendent pour certaines saisies à être en accord avec les liens chimiques.

Quatre saisies appartenant au même lot de production de gélules sont illustrées sur la Figure 43 (agrandissement des annexes 8, 9 et 10).

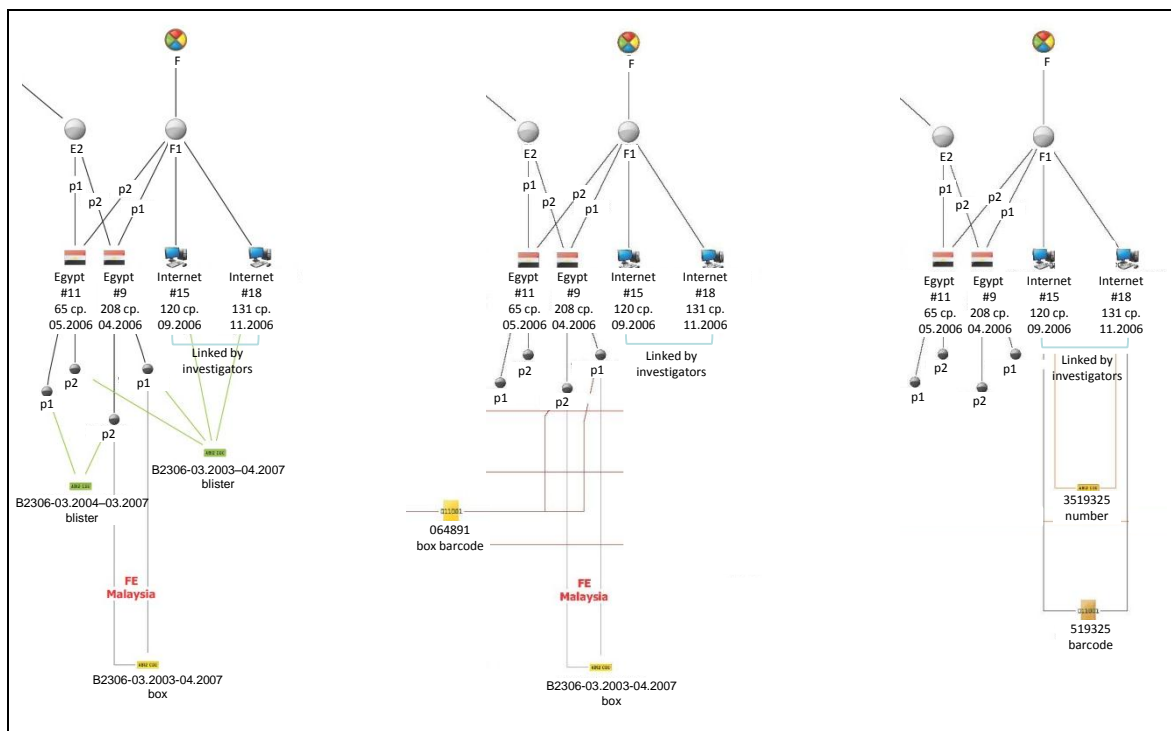


Figure 43 : Exemple de liens chimiques corroborés par les liens de l'emballage

Quatre saisies du même lot de production F1 sont représentées sur la Figure 43 avec les liens effectués par les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters et des boîtes (à gauche), par les variables des boîtes (au centre) et par les variables des notices (à droite). Cette figure montre que pour certaines saisies, les liens chimiques observés sont corroborés par ceux de l'emballage.

D'autres saisies liées chimiquement présentent au contraire des caractéristiques divergentes quant à la production de l'emballage (Figure 44).

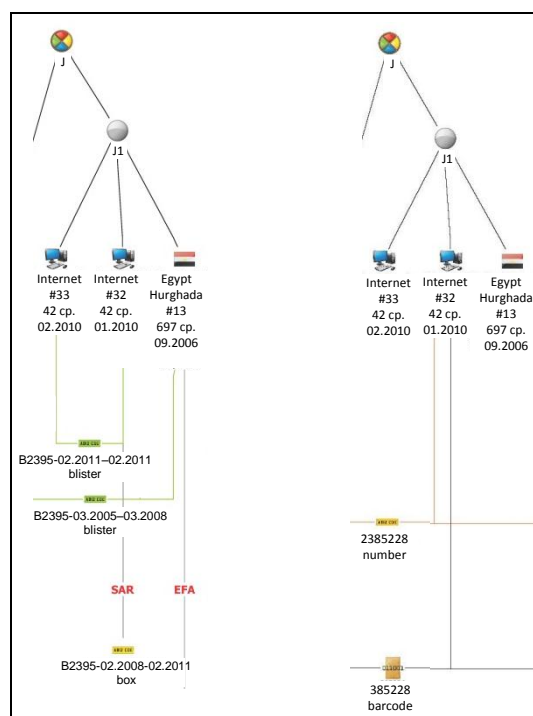


Figure 44 : Exemple de liens chimiques dissociés des liens de l'emballage

Les saisies appartenant au même lot de production J1 sont partiellement reliées par les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration de blister pour deux d'entre elles, tandis que la troisième saisie présente des données de blister différentes (Figure 44, à gauche).

Des caractéristiques différentes entre les saisies apparaissent au niveau des variables des boîtes (Figure 44, à gauche). Les seules données disponibles pour les boîtes de ces saisies sont les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration.

Les informations des notices ne sont disponibles pour le lot de production J1 que pour la saisie #32. Les liens entre les trois saisies ne peuvent donc être évalués au niveau des notices (Figure 44, à droite). Néanmoins cet exemple permet d'illustrer que les liens révélés par l'étude des gélules peuvent être différents de ceux effectués grâce à l'étude de l'emballage.

Comparaison entre lots de production de gélules et numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters et des boîtes

La fabrication d'un lot de production de gélules entraîne pour les médicaments authentiques la création de nouveaux numéros de lot de blisters et de boîtes. La question de savoir si les contrefacteurs suivent le même procédé est intéressante et peut être testée.

La répartition en lots de production de gélules a pour cela été comparée avec les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration relevés sur les blisters et les boîtes correspondants. Ces trois types de données ont été repris, à partir de l'annexe 8, dans le Tableau 24.

Lot de production de gélules	Numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters	Numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des boîtes
D1	N.A.	B2306 – 03.2004 – 03.2007
	M1344 – 03.2006 – N.A.	M1344 – 03.2006 – 03.2009
E1	N.A.	B2306 – 03.2004 – 03.2007
	M1344 – 03.2006 – N.A.	M1344 – 03.2006 – 03.2009
	B2306 – N.A. – 03.2009	B2306 – N.A. – 03.2009
	N.A.	B2306 – 03.2006 – 03.2009
	B2306 – 03.2006 – 03.2009	B2306 – 03.2006 – 03.2009
	B2306 – 03.2006 – 03.2009	B2306 – N.A. – N.A.
E2	B2306 – 03.2004 – 03.2007	N.A.
	B2306 – 03.2004 – 03.2007	B2306 – 03.2003 – 04.2007
F1	B2306 – 03.2003 – 04.2007	N.A.
	B2306 – 03.2003 – 04.2007	B2306 – 03.2003 – 04.2007
	B2306 – 03.2003 – 04.2007	N.A.
	B2306 – 03.2003 – 04.2007	N.A.
H1	B2395 – 05.2005 – 03.2008	B2306 – 03.2006 – 03.2009
	B2395 – 05.2005 – 03.2008	B2395 – 03.2005 – 03.2008
	B2395 – 03.2005 – 03.2008	B2306 – N.A. – 03.2007
I1	N.A.	B2306 – 03.2003 – 03.2006
	B2306 – N.A. – N.A.	N.A.
J1	B2395 – 02.2011 – 02.2011	N.A.
	B2395 – 02.2011 – 02.2011	B2395 – 02.2008 – 02.2011
	B2395 – 03.2005 – 03.2008	B2395 – 03.2005 – 03.2008

Tableau 24 : Comparaison entre les lots de production de gélules et les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters et des boîtes

Les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration (surlignés de la même couleur lorsque semblables) suivent globalement bien la répartition en lots de production de gélules, notamment pour les blisters.

Plus de variations sont observées sur les boîtes des gélules appartenant au même lot de production. Le même numéro de lot est souvent réutilisé avec de nouvelles dates. Ainsi à chaque nouveau lot de production de gélules ne correspond pas nécessairement un nouveau numéro de lot de boîte.

De plus, entre saisies appartenant à la même unité de production pharmaceutique mais non pas au même lot de production, comme entre les lots de production E1 et E2, les informations contenues sur les blisters sont alors différentes. Ainsi si les gélules proviennent de la même unité de production pharmaceutique mais de lots de production différents, elles sont emballées dans des blisters présentant de nouvelles données.

Commentaires sur les résultats de l'étude des liens

Les liens révélés grâce à l'emballage diffèrent parfois de ceux observés avec les gélules, et sont parfois concordants. Il est ainsi possible d'observer des lots de production de gélules répartis dans les mêmes blisters mais dans des boîtes différentes, tout comme des gélules de lots de production et de blisters différents peuvent être saisies dans des boîtes identiques. Parfois le même lot de production de gélules est réparti dans des boîtes présentant certaines caractéristiques identiques. De plus les notices, qui constituent la dernière étape principale de production, ne suivent pas la répartition en lots de gélules, mais davantage celle de la production de blisters ou de boîtes.

3.4 Etude des liens en fonction des données circonstancielles

3.4.1 Analyse géographique

Répartition géographique des saisies

Les 33 saisies étudiées ont été représentées sur une carte à l'emplacement de leur lieu de saisie avec les principales informations circonstancielles associées (Figure 45). La référence à des pays comme lieux de saisies, de transit ou d'envoi n'implique aucune responsabilité des pays eux-mêmes dans le cadre de cette recherche.

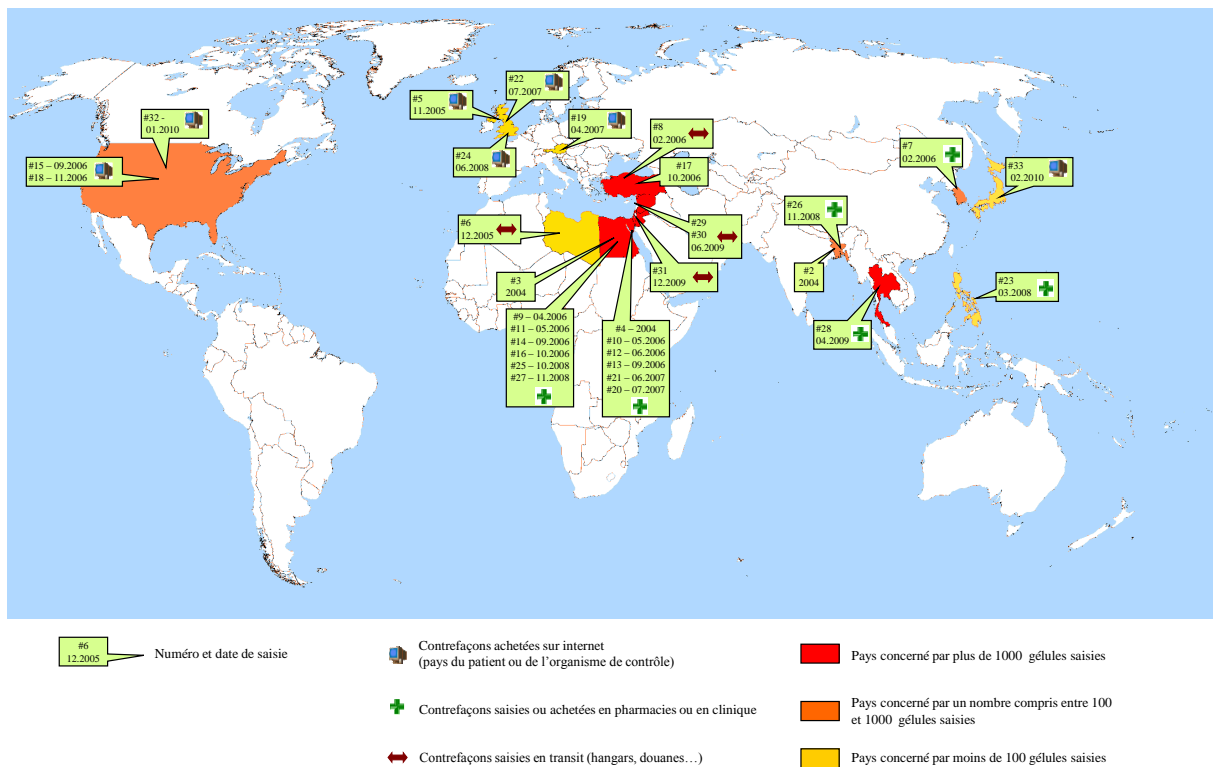


Figure 45 : Répartition géographique des saisies. La date, le type de saisie et la quantité saisie sont également renseignés.

Chaque saisie est positionnée sur le lieu où elle a été effectuée avec la date de saisie. Pour les commandes réalisées sur internet (symbolisées par un ordinateur), le pays renseigné est celui du patient ou de l'organisme de contrôle ayant effectué l'achat. Les autres types de saisie sont représentés par une croix verte pour les achats effectués en pharmacie ou les saisies en clinique et avec une double-flèche pour les contrefaçons saisies en transit (contrebande, douane ou stockage).

Les pays dans lesquels plus de 1 000 gélules ont été saisies, en additionnant les quantités de toutes les saisies étudiées, sont colorés en rouge. Ceux pour lesquels ce nombre est situé entre 100 et 1 000 sont représentés en orange et les pays où moins de 100 gélules ont été saisies sont en jaune.

Les saisies étudiées ont été effectuées sur quatre continents. Les pays concernés sont pour la plupart localisés au Moyen-Orient, et notamment en Egypte. D'autres contrefaçons ont été saisies dans des pays asiatiques. Les contrefacteurs semblent d'autre part privilégier les pharmacies comme voies de distribution, du moins jusqu'au milieu des années 2000 avant la déstabilisation politique de certains pays. De nombreuses contrefaçons proviennent également de commandes sur internet, effectuées notamment les dernières années par des

patients ou par des autorités lors d'achats-tests. De faibles quantités ont été saisies pour les cas étudiés, même dans le cas des saisies en transit. Enfin les saisies ont été majoritairement effectuées autour de 2006, avec une baisse progressive jusqu'en 2010.

Analyse géographique par étapes de production

Etude géographique de la production de principe actif

Une analyse géographique des gélules a premièrement été effectuée au niveau de la production de principe actif. Les lieux de saisie de gélules contenant de la sibutramine de même profil de production ont été relevés et sont présentés sur la Figure 46.

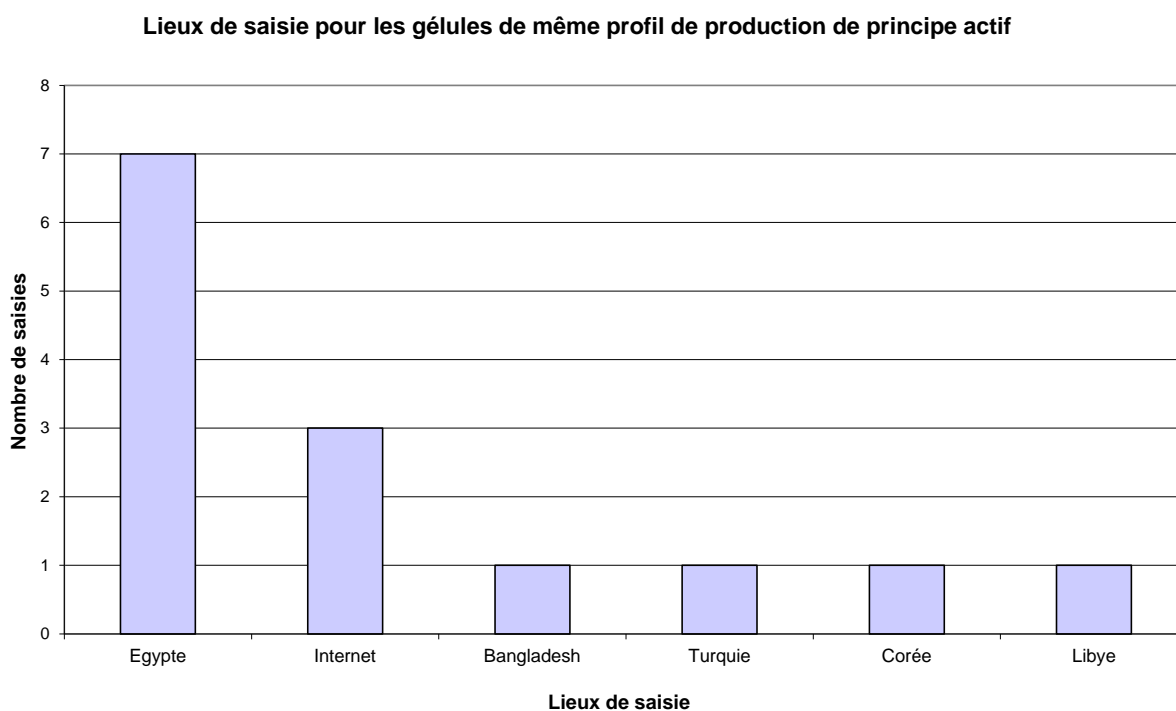


Figure 46 : Lieux de saisie pour les gélules contenant le même profil de production de principe actif

Les gélules possédant de la sibutramine de même profil de production ont majoritairement été saisies en Egypte (Figure 46). Les gélules provenaient dans trois cas de commandes effectuées sur internet, depuis le Royaume-Uni pour deux d'entre elles (dont une en provenance d'Allemagne) et l'Autriche (en provenance d'Allemagne) pour la troisième. Les autres saisies ont été effectuées dans les pays voisins de l'Egypte, c'est-à-dire la Libye et la Turquie, ainsi qu'en Asie (Bangladesh et Corée du Sud).

La même production de sibutramine concerne ainsi des gélules redistribuées sur plusieurs continents.

Etude géographique des unités de production pharmaceutique

La répartition des unités de production pharmaceutique par lieux de saisie a ensuite été évaluée dans le Tableau 25.

Nom d'unité	Lieux de saisie
A	Egypte (1) - Internet (1) - Corée (1)
B	N.A.
C	Bangladesh (1)
D	Egypte (1) - Internet (1) - Libye (1)
E	Egypte (5) - Internet (1) - Libye (1) - Turquie (1)
F	Egypte (2) - Internet (2)
G	Syrie (1) - Jordanie/ Israël (1)
H	Egypte (2) - Syrie (1)
I	Internet (1) - Bangladesh (1)
J	Egypte (1) - Internet (2) - Turquie (1)
K	Egypte (1)
L	Egypte (1)
M	Philippines (1)

Tableau 25: Répartition des différentes unités de production pharmaceutique par lieux de saisie. Le nombre de saisies pour chaque lieu concerné est également renseigné.

Les saisies de gélules provenant de la même unité de production pharmaceutique sont parfois effectuées dans différents pays, voire différents continents. Les gélules de l'unité A ont par exemple été saisies en Egypte, sur internet et en Corée.

Les unités de production pharmaceutique pourraient donc, d'après les quelques saisies étudiées, produire des contrefaçons destinées à être redistribuées ou vendues dans différentes régions.

Etude géographique des lots de production

Les lots de production ont alors été analysés en fonction des lieux de saisie afin d'étudier la répartition géographique des gélules (Tableau 26).

Nom de lot	Lieux de saisie
D1	Egypte (1) - Libye (1)
E1	Egypte (3) - Internet (1) - Libye (1) - Turquie (1)
E2	Egypte (2)
F1	Egypte (2) - Internet (2)
H1	Egypte (2) - Syrie (1)
I1	Internet (1) - Bangladesh (1)
J1	Egypte (1) - Internet (2)

Tableau 26 : Répartition des différents lots de production selon les lieux de saisie. Le nombre de saisies est indiqué pour chaque lieu concerné.

Les gélules étudiées sont parfois saisies à différents endroits bien qu'elles proviennent d'un même lot de production (Tableau 26). Il s'agit cependant de pays voisins, et non pas de pays situés sur des continents différents comme dans le cas des unités de production pharmaceutique. Il arrive également qu'une partie du lot de production soit saisie dans un des pays relevés (Egypte, Bangladesh, Turquie, Syrie et Libye) et une autre partie sur internet. Chaque lot de production pourrait donc être destiné à une région du monde en particulier, avec, potentiellement, internet comme lieu de vente alternatif. Ceci va dans le sens d'une logique de production et de distribution efficace.

Etude géographique des unités de production des blisters

Les liens observés entre les saisies au niveau des blisters suivent assez bien la répartition en lots de production. Les constatations par rapport aux lieux de saisie sont donc globalement similaires, à savoir que les saisies reliées par les blisters sont majoritairement effectuées dans les mêmes pays ou dans des pays voisins, avec internet comme lieu alternatif.

Ainsi les saisies reliées par les blisters (comme les saisies #11 et #9) ont tendance à être effectuées dans les mêmes pays (annexe 8). Des liens entre saisies faites dans des pays voisins, ou proches, sont également constatés, par exemple dans le cas des saisies #17 et #21, effectuées en Turquie et en Egypte.

Etude géographique des unités de production de boîtes

- Apport des variables des boîtes pour l'analyse géographique

Des valeurs identiques sont retrouvées sur des boîtes de saisies effectuées sur différents continents (annexes 8 et 9), comme dans le cas des saisies #9 et #7, effectuées respectivement en Egypte et en Corée du Sud.

Des boîtes présentant des caractéristiques identiques ont été commandées sur internet pour les unes et vendues localement pour les autres (saisies #32 et #13).

Certaines boîtes saisies dans la même région présentent parfois des liens. Les saisies #4 et #10, effectuées en Egypte, ont ainsi le même numéro de lot.

Des caractéristiques communes entre les boîtes peuvent être observées, que les saisies soient retrouvées dans la même région ou sur des continents différents.

Seules deux saisies (#24 et #29) présentent des boîtes possédant toutes les caractéristiques identiques. Ces deux boîtes, du même lot de boîte, ont été, pour l'une, saisie sur internet en provenance d'Allemagne, et pour l'autre, en transit en Syrie en provenance de Chine.

Les boîtes, reliées à un certain point, semblent donc être ensuite dispersées suivant différentes voies de distribution.

- Apport des types de boîtes et des numéros de lot

Deux saisies (#13 et #20) possèdent des boîtes ayant un type EFA (Moyen-Orient) alors que le numéro de lot copié, B2395, n'a pas été fabriqué pour le numéro de lot authentique avec le type EFA mais avec le type FE (Asie du sud-est). Un mélange de caractéristiques avec le numéro de lot B2306, de type EFA, a été effectué. L'hypothèse proposée est que les producteurs, en possession d'une boîte authentique B2395 FE, aient gardé le numéro de lot mais, pour diversifier les données et parce qu'ils se trouvaient en Egypte, aient fabriqué un type EFA. Une autre explication possible est que les emballages aient été contrefaits en Asie du sud-est avec le numéro de lot B2395 mais avec un type EFA car les contrefaçons étaient destinées à l'Egypte ou au Moyen-Orient. Les producteurs en Asie auraient alors eu à disposition des boîtes du Moyen-Orient.

D'autre part, des boîtes contrefaites de numéro de lot B2306 et de type FE ont également été saisies (saisies #5, #9 et #25). Le type FE pour le numéro de lot authentique B2306 fut uniquement vendu au Kazakhstan et à Taïwan. Ces contrefaçons pourraient donc

avoir été produites en Asie et copiées sur place pour emballage. Cependant il est plus vraisemblable que l'emballage ait été fabriqué en Egypte ou au Moyen-Orient d'après le numéro de lot authentique B2306. Deux de ces saisies furent de plus retrouvées en Egypte.

Les deux régions étudiées du Moyen-Orient et de l'Asie du sud-est semblent ainsi avoir été en contact pour l'emballage et la distribution.

Etude géographique des unités de production de notices

Deux saisies reliées par les notices (#15 et #18) ont comme lieu de saisie internet et comme provenance Hong Kong.

Quatre autres saisies ont pu être reliées entre elles au niveau des notices. Celles-ci ont été retrouvées en Egypte (#14 et #16), en Turquie (#17) et sur internet (#32).

Des liens ont ainsi pu être constatés entre les notices de saisies utilisant les mêmes voies de distribution, ou des voies passant par des pays voisins et par internet.

Etude de la provenance et de la destination des contrefaçons

Les informations circonstanciées ainsi que certaines informations relevées sur les emballages ont été répertoriées pour chaque saisie, dans le but d'émettre des propositions sur la provenance et la destination des gélules contrefaites. Le Tableau 27 présente les informations des saisies reliées par la production de principe actif tandis que les saisies sans principe actif sont répertoriées sur le Tableau 28. Les saisies ont été rassemblées par unité de production pharmaceutique et lot de production.

Unité de production pharmaceutique	Lot de production	Numéro de saisie	Information sur la provenance	Distribution du numéro de lot authentique (blister)	Distribution du numéro de lot authentique (boîte)	Type de boîte	Type de notice	Type de saisie	Lieu de saisie	
A	A1	#7	Etiquette en coréen	N.A.	N.A.	Malaisie (FE)	N.A. (coréen)	Pharmacie	Corée	
	A2	#10	N.A.	Egypte	Egypte	EFA	N.A.	Pharmacie	Egypte (Hurghada)	
	A3	#19	Envoyé d'Allemagne	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Internet	Autriche	
B	B1	#1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	
C	C1	#26	Etiquette en turc	N.A.	N.A.	FE	N.A.	Pharmacie	Bangladesh	
D	D1	#6 p2	N.A.	N.A.	Egypte	EFA	N.A.	Transit (import parallèle)	Libye	
		#27 p2	N.A.	Nouvelle-Zélande, Ex-Yougoslavie, FE, Israël	Nouvelle-Zélande, Ex-Yougoslavie, FE, Israël	EFA	EFA	Pharmacie	Egypte	
	D2	#22	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Internet	Grande-Bretagne	
E	E1	#6 p1	N.A.	N.A.	Egypte	EFA	N.A.	Transit (import parallèle)	Libye	
		#27 p1	N.A.	Nouvelle-Zélande, Ex-Yougoslavie, FE, Israël	Nouvelle-Zélande, Ex-Yougoslavie, FE, Israël	EFA	EFA	Pharmacie	Egypte	
		#25	N.A.	Egypte	Egypte	Malaisie (FE)	N.A.	Pharmacie	Egypte	
		#24	Envoyé d'Allemagne	N.A.	Egypte	Egypte	EFA	EFA	Internet	Grande-Bretagne
		#17	N.A.	Egypte	Egypte	Arabie Saoudite	EFA	N.A.	N.A.	Turquie
		#21	N.A.	Egypte	Egypte	N.A.	N.A.	Pharmacie	Egypte (Hurghada)	
	E2	#11 p1	N.A.	Egypte	N.A.	N.A.	N.A.	Pharmacie	Egypte	
		#9 p2	N.A.	Egypte	Egypte	Malaisie (FE)	N.A.	Pharmacie	Egypte	

Tableau 27 : Informations sur les origines et destinations possibles des saisies regroupées par unités de production pharmaceutique et par lots de production pour les gélules de même production de principe actif

Unité de production pharmaceutique	Lot de production	Numéro de saisie	Information sur la provenance	Distribution du numéro de lot authentique (blister)	Distribution du numéro de lot authentique (boîte)	Type de boîte	Type de notice	Type de saisie	Lieu de saisie
F	F1	#11 p2	N.A.	Egypte	N.A.	N.A.	N.A.	Pharmacie	Egypte
		#9 p1	N.A.	Egypte	Egypte	Malaisie (FE)	N.A.	Pharmacie	Egypte
		#15	Envoyé d'Hong Kong	Egypte	N.A.	N.A.	FE	Internet	Acheté aux Etats-Unis
		#18	Envoyé d'Hong Kong	Egypte	N.A.	N.A.	FE	Internet	Acheté aux Etats-Unis
G	G1	#30	Chine	Amérique du Sud, FE, pays baltes, Chine, Afrique du Sud	Amérique du Sud, FE, pays baltes, Chine, Afrique du Sud	Grèce/ Egypte (Jordanie)	N.A.	Transit (Hangar)	Syrie
	G2	#31	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Transit (contrebande)	Frontière Jordanie/ Israël
H	H1	#29	Chine	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	Egypte	EFA	N.A.	Transit (hangar)	Syrie
		#20	N.A.	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	EFA	FE	Pharmacie	Egypte (Hurghada)
		#12	N.A.	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	Egypte	EFA	N.A.	Pharmacie (hôtel)	Egypte (Hurghada)
I	I1	#5	Site internet américain	N.A.	Egypte	Malaisie (FE)	N.A.	Internet	Etats-Unis
		#2	N.A.	Egypte	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Bangladesh
J	J1	#33	Site internet Asiatique	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	Arabie Saoudite	EFA	Internet	Japon
		#32	N.A.	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	N.A.	N.A.	N.A.	Internet	Etats-Unis
		#13	N.A.	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	Malaisie, Corée du Sud, Taiwan, Thaïlande, Vietnam	EFA	N.A.	Pharmacie	Egypte (Hurghada)
	J2	#8	Etiquettes en turc	Norvège, Arabie Saoudite, Taiwan, Sri Lanka	N.A.	FE	N.A.	Transit	Turquie
K	K1	#14	N.A.	N.A.	N.A.	Malaisie (FE)	EFA	Pharmacie	Egypte
L	L1	#3	N.A.	Egypte	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Egypte
N.A.	-	#4	N.A.	Egypte	Egypte	EFA	N.A.	Pharmacie	Egypte (Hurghada)
N.A.	-	#16	N.A.	N.A.	N.A.	EFA	EFA	Pharmacie	Egypte
N.A.	-	#28	N.A.	N.A.	N.A.	Malaisie/ Myanmar (FE)	N.A.	Clinique	Thaïlande

Tableau 28 : Informations sur les origines et destinations possibles des saisies regroupées par unités de production pharmaceutique et par lots de production pour les gélules sans principe actif

La probabilité qu'un numéro de lot de boîte ayant réellement existé ait été simplement inventé et non copié est faible, d'autant plus si d'autres caractéristiques, comme les dates de fabrication et d'expiration, sont les mêmes que pour le numéro de lot authentique. Si les contrefacteurs ont utilisé un numéro de lot ayant existé, c'est qu'ils devaient avoir conscience de son existence et connaissance des boîtes mises sur le marché.

Le pays de distribution du numéro de lot authentique sera donc considéré comme possible provenance de la contrefaçon étudiée. Pour cette raison les pays de distribution des produits authentiques ont été également répertoriés dans les Tableaux 27 et 28.

Entre les saisies possédant un principe actif (Tableau 27) et celles n'en possédant pas (Tableau 28), peu de différences au niveau de la provenance et de la destination sont

observables. Les pays de distribution des numéros de lot authentiques sont peut-être plus diversifiés pour les saisies ne contenant pas de sibutramine.

Les gélules contenant de la sibutramine de même profil de production (Tableau 27) sont souvent saisies en Egypte et ont souvent B2306 comme numéro de lot de blister ou de boîte.

D'autre part, l'unité de production pharmaceutique A contient trois saisies de lots de production différents et reliés par la production de principe actif, qui ont été effectuées en Corée du Sud, en Egypte et sur internet. Cette unité produirait donc des lots destinés à des continents différents, en utilisant des voies de distribution différentes.

L'existence d'un réseau de distribution complexe est à nouveau révélée par l'unité de production C, qui contient une seule saisie de gélules ayant transité par la Turquie pour être finalement vendues en pharmacie au Bangladesh.

Les gélules des deux lots de production E1 et E2 suivent à peu près la même filière, au Moyen-Orient, à l'exception d'une saisie, effectuée sur internet. Le type de boîte est cependant parfois destiné à l'Asie du sud-est.

Le réseau étudié se révèle donc plus complexe et étendu qu'un trafic se limitant au Moyen-Orient.

Deux gélules du lot de production F1 dépourvues de principe actif ont d'après la distribution géographique du numéro de lot authentique une origine possible en Egypte, où elles ont également été saisies. Les deux autres saisies du lot de production proviennent d'Hong Kong, avec également un lien avec une origine possible en Egypte, et ont été effectuées sur internet. Les deux sites internet répertoriés pour ces deux dernières saisies ont été reliés par investigation policière. Cela conforte les liens observés par l'analyse chimique et l'étude de l'emballage.

Aucune information sur des liens au niveau des sites internet n'est disponible avec les autres saisies. Le point commun observable est que l'acheteur venait dans chaque cas d'un pays occidental.

Les gélules de l'unité G, de lots de production différents, ont été retrouvées en transit dans la même région, en Jordanie et en Syrie, avec pour la première d'entre elles une origine en Chine et pour l'autre Israël comme destination finale. Il est envisageable que la production de gélules de la saisie #30 ait pu être réalisée en Asie, puis l'emballage, la revente et la distribution au Moyen-Orient.

Le lot de production H1 a probablement été produit et emballé par blister - et pour certains par boîte - en Asie, puis emballé dans des boîtes et enfin vendu en Egypte (Tableau 28). De là, les contrefaçons ont pu être exportées vers d'autres pays voisins comme la Syrie.

Le lot de production I1 permet à nouveau de percevoir la complexité du réseau et l'interaction entre plusieurs continents et plusieurs moyens de vente. Les deux saisies étudiées sont en effet d'origine et/ou filière de distribution possible(s) en Egypte ou en Asie, vendues pour l'une sur internet et pour l'autre au Bangladesh.

La connexion entre différents pays voire continents est constatée en étudiant les autres unités de production pharmaceutique. La saisie de l'unité K a, par exemple, été effectuée en Egypte et le type de boîte authentique distribué en Malaisie.

L'unité L contient une saisie effectuée en Egypte, de numéro de lot vendu également en Egypte.

L'étude des Tableaux 27 et 28 permet de soutenir un certain nombre de propositions au niveau géographique. En se basant sur les saisies étudiées, le réseau de distribution utilisé par les contrefacteurs est complexe et touche plusieurs continents.

3.4.2 Analyse temporelle

Estimation de la durée des unités de production pharmaceutique – étude des dates de saisie

Les dates des saisies appartenant à une même unité de production pharmaceutique ont été représentées sur un graphe de Gantt [68] (Figure 47). Ainsi la durée de vie des unités de production pharmaceutique peut être estimée.

Durée des unités de production pharmaceutiques

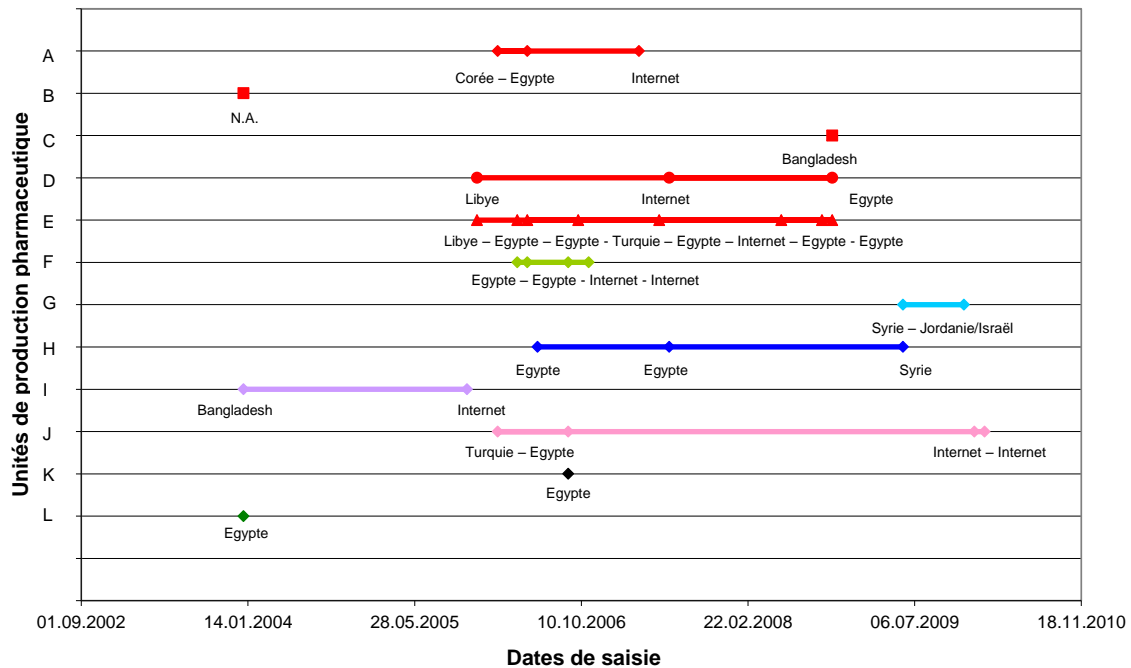


Figure 47 : Estimation de la durée des unités de production pharmaceutique en fonction des dates de saisies

Les unités de production pharmaceutique utilisant de la sibutramine sont toutes signalées en rouge. Chaque autre unité est ensuite présentée d'une couleur différente.

Chaque saisie est symbolisée par un point. Les lieux de saisie ont également été renseignés (Figure 47). Chaque ligne observée donne ainsi une estimation de la durée d'une unité de production pharmaceutique. De plus, les unités reliées par la production de principe actif sont indiquées en rouge.

Plusieurs constatations sur la durée des unités de production pharmaceutique peuvent être effectuées. Premièrement, les activités des unités représentées en rouge, de même production de principe actif, semblent contemporaines, excepté pour l'unité B et les marchés couverts sont à peu près les mêmes. Ces unités de production utilisant du principe actif auraient ainsi opéré à peu près dans la même période de temps.

Les unités D, E, H et J sont constituées de gélules dont la première et la dernière saisies sont espacées de trois à quatre ans, ce qui permet de faire la proposition qu'il s'agit d'unités de production pharmaceutique ayant pu fonctionner au moins trois ans.

Les autres unités, constituées de deux saisies ou plus, ont probablement opéré d'au moins six mois à deux ans d'après les dates de saisies.

Estimation de la durée des lots de production – Etude des dates de saisie

Le même type de schéma a ensuite été tracé pour l'étude des lots de production. La Figure 48 a pu être obtenue en représentant les lots de production en fonction des dates de saisie.

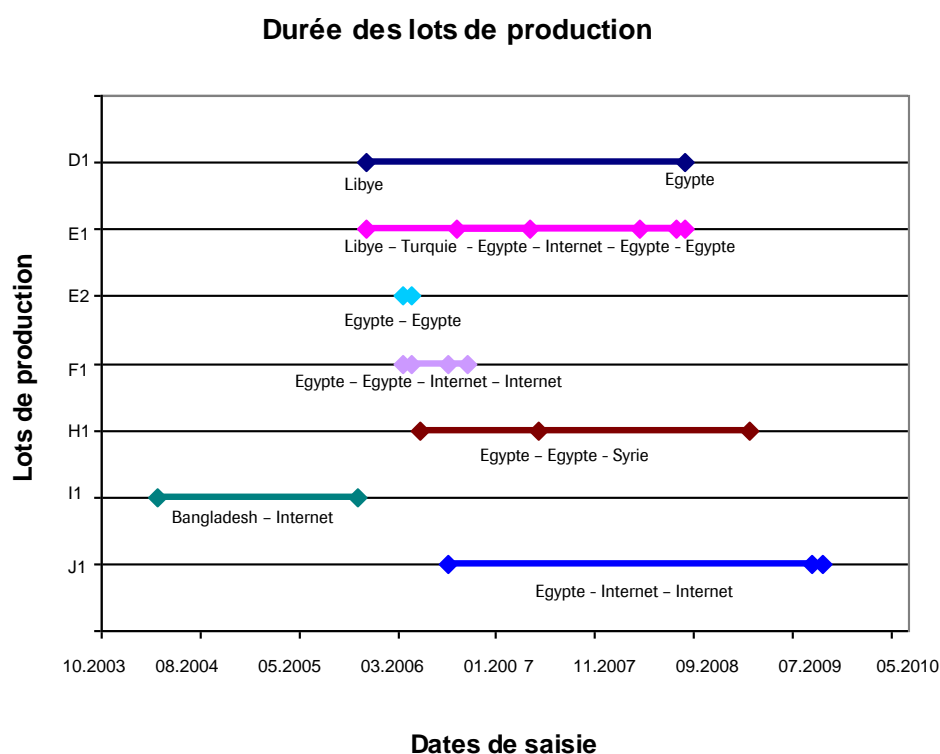


Figure 48 : Estimation de la durée des lots de production en fonction des dates de saisies
Chaque lot de production est présenté d'une couleur différente.

La Figure 48 représente un lot de production par ligne avec les lieux attribuables à chaque saisie. Les différents lots de production étudiés ont des durées de vie presque superposables. Celles-ci se chevauchent en effet entre 2004, avec l'apparition du lot de production I1, et 2009, date de fin du lot de production J1.

Certains lots ont une longue durée de vie, comme le lot de production J1, pour lequel la première saisie apparaît en 2006 et la dernière en 2010. Les lots de production D1, E1 et H1 ont également été écoulés sur une période particulièrement longue d'au moins trois ans. Ces lots de production semblent avoir été produits à peu près dans le même laps de temps et avoir été destinés, à part pour le lot de production I1, aux mêmes marchés.

Apport de l'emballage pour l'étude de la durée de vie des lots de production

L'étude de la répartition des lots de production et unités de production pharmaceutique en fonction des dates de saisies a permis d'obtenir une estimation sur leur durée de vie. Cependant entre le moment où l'activité criminelle, c'est-à-dire la production et la vente de contrefaçons, est perpétrée et le moment où celle-ci est découverte, donc lorsque les contrefaçons sont détectées, un certain laps de temps s'écoule. La date de saisie est donc ultérieure à la date de production des contrefaçons.

Grâce à l'emballage, d'autres données de type temporel sont disponibles : les dates de fabrication et d'expiration inscrites sur les blisters et boîtes contrefaits ainsi que ces dates pour les numéros de lot authentiques copiés. L'utilisation des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration peut ainsi permettre d'avoir une estimation plus précise de la date de fabrication, sinon des gélules, du moins de leur emballage.

Dans un premier temps, le paramètre étudié, en plus de la date de saisie, est la date de fabrication du lot de production authentique dont le numéro a été copié. Si les producteurs ont utilisé un numéro de lot ayant existé pour ces gélules X, la conscience de son existence et la connaissance des boîtes mises sur le marché étaient nécessaires. La date réelle de fabrication de l'emballage contrefait pour un numéro de lot donné existant doit donc être postérieure à la date de fabrication du lot authentique. Les dates des saisies peuvent alors être comparées aux dates de fabrication du lot de production authentique.

La deuxième date étudiée est la date de fabrication inscrite sur les blisters et les boîtes contrefaits. L'hypothèse de travail posée ici est que cette date doit correspondre à quelques mois près à la véritable date de fabrication de ces blisters et de ces boîtes contrefaites.

La date inscrite pourrait simplement être celle décidée par les contrefacteurs. Cependant si la date de fabrication choisie est trop postérieure à la date réelle, alors les producteurs perdent une partie du temps de validité de ces contrefaçons, pendant lequel ils auraient pu faire du profit. A l'inverse les vendeurs auront du mal à écouler des contrefaçons dont la date de fabrication est une date future. Ces hypothèses sont posées en considérant que les contrefacteurs connaissent la signification des dates inscrites sur les emballages.

Les dates de production des emballages contrefaits et authentiques sont alors présentées avec les dates de saisies des contrefaçons étudiées (Tableau 29).

Numéro de saisie	Date de production sur l'emballage contrefait	Date de production sur l'emballage authentique	Date de saisie
#7	03.2001	03.2001	02.2006
#8 (blister)	05.2005	2002	02.2006
#14 (boîte)	03.2006	03.2002	09.2006
#5	03.2003	03.2002	11.2005
#6	03.2004		12.2005
#9	03.2003 03.2004		04.2006
#10	03.2003		05.2006
#25	N.A.		10.2008
#24	03.2006		06.2008
#17	03.2006		10.2006
#11	03.2003 03.2004		05.2006
#15	03.2003		09.2006
#12 (boîte)	N.A.		06.2006
#18	03.2003		11.2006
#21	03.2006		06.2007
#29 (boîte)	03.2006		06.2009
#4	03.2003		2004
#16	03.2006		03.2002
#13	03.2005	05.2003	09.2006
#12 (blister)	03.2005		06.2006
#20	03.2005 05.2005		07.2007
#29 (blister)	05.2005		06.2009
#32	02.2008 02.2011		01.2010
#33	02.2011		02.2010
#8 (boîte)	07.2005	07.2005	02.2006
#14 (blister)	03.2006	09.2005	09.2006
#30	05.2008	09.2005	06.2009
#27	03.2006	03.2006	11.2008
#23	02.2007	04.2006	03.2008
#26	07.2006	07.2006	11.2008
#28	05.2008	05.2008	04.2009

Tableau 29 : Etude des dates de l'emballage contrefait, dates de l'emballage authentique et dates de saisie

Des propositions peuvent être émises à partir du Tableau 29 sur la période pendant laquelle les emballages des contrefaçons ont pu être fabriqués. La période de fabrication peut être considérée comme l'intervalle de temps entre la date de fabrication du lot de production authentique ou celle inscrite sur l'emballage contrefait - suivant la plus récente et la plus probable - et la date de saisie. Lorsque les numéros de lot diffèrent entre blister et boîte contrefaits, alors les deux dates de fabrication sont considérées.

La période de fabrication possible reste large pour la plupart des saisies, mais cette information s'avère tout de même utile pour certaines d'entre elles.

En effet, la période de fabrication possible de la boîte est parfois très courte. Elle constitue ainsi pour la saisie #8 un intervalle de temps de sept mois. La date de production des contrefaçons de la saisie #28 permet d'être située dans un intervalle de 11 mois et celle de la saisie #14 dans un intervalle de 12 mois, voire six mois si la date de fabrication du blister est retenue.

Ces informations peuvent être recoupées avec les lots de production de gélules et les quantités saisies. Les unités de production pharmaceutique et les lots de production sont représentés d'une nouvelle manière en fonction de la période hypothétique de production (Figure 49). Seules les unités contenant au moins une saisie sont représentées afin de pouvoir estimer la durée d'activité des contrefacteurs.

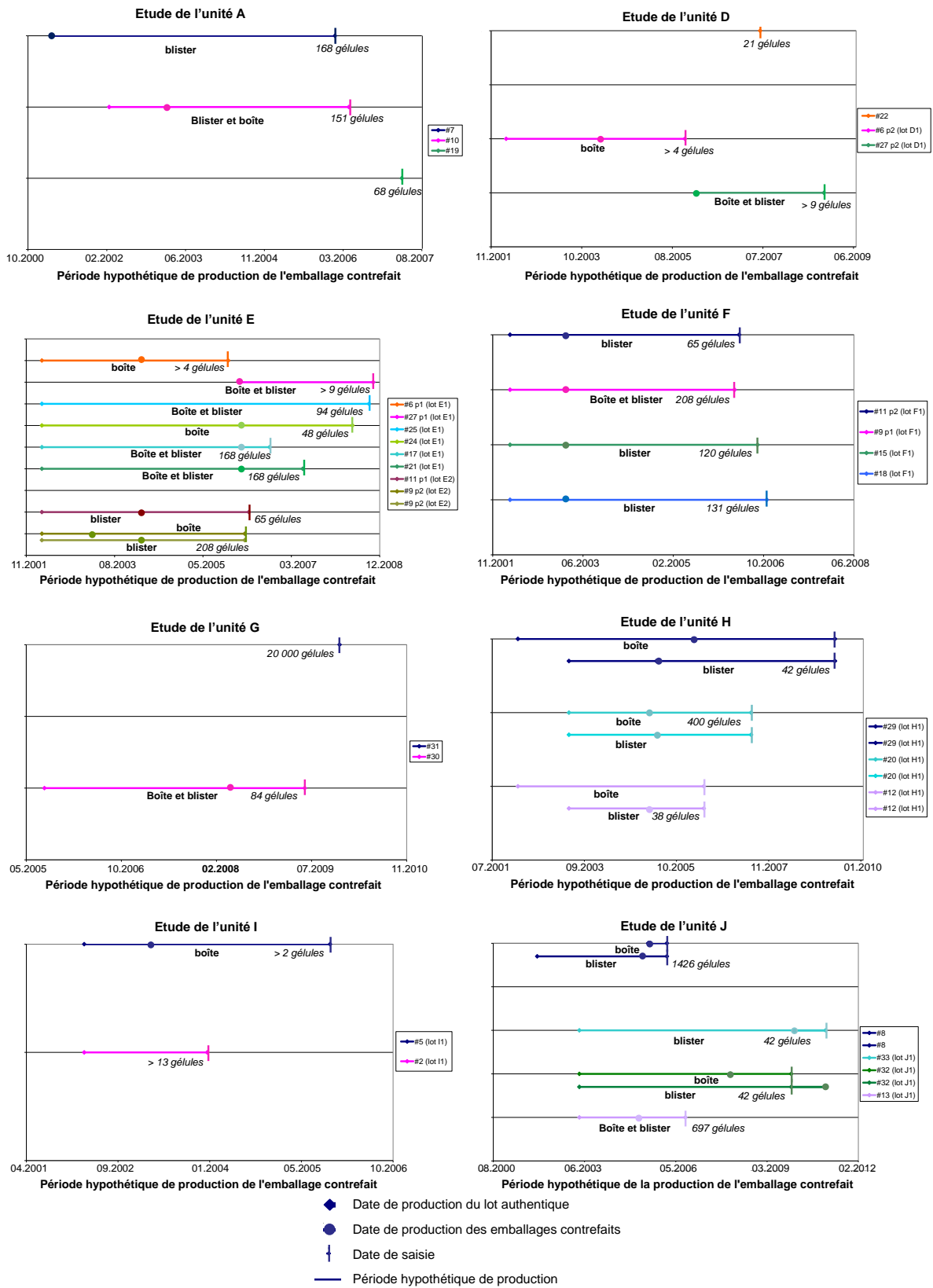


Figure 49 : Période hypothétique de production de l'emballage des saisies par unité de production pharmaceutique de gélules

Les intervalles de temps possibles pour la fabrication des contrefaçons ont été tracés par unité de production pharmaceutique et par lot de production. Pour certaines saisies, l'emballage est manquant, les dates de fabrication de l'emballage contrefait et du numéro de lot authentique sont donc également manquantes. Seule une date, la date de saisie, est alors représentée. Les dates de saisie sont illustrées par un trait vertical, les dates de production des emballages par un rond et celles du lot de production authentique par un losange. Il arrive que ces deux dernières soient identiques; dans ce cas seul un rond apparaît sur les schémas.

Des intervalles de temps de plusieurs années sont observés avec l'unité A, qui se recourent pour deux des saisies alors qu'il s'agit de lots de production différents. Il est donc supposé que l'usine ait produit pendant plusieurs années, bien que les quantités saisies soient faibles.

Un phénomène intéressant peut être observé avec l'unité D, de dates comprises entre 2002 ou 2004 et 2009. Alors que les saisies #6 p2 et #27 p2 appartiennent au même lot de production, les périodes hypothétiques de fabrication ne se chevauchent pas. En effet, la date de saisie de la saisie #6 est décembre 2005 alors que pour la saisie #27, la date de fabrication du blister authentique ainsi que celle de l'emballage sont postérieures. La proposition avancée est que les gélules ont été produites bien avant les blisters et boîtes.

L'intervalle de temps pour les saisies de l'unité E est également très grand, entre 2002 et 2008. Or les dates de fabrication des emballages contrefaits sont de 2003, 2004 et 2006. Ces dernières dates pourront donc davantage correspondre à la date réelle de production des emballages. D'autre part, la fabrication d'un nouvel emballage pour plusieurs saisies semble se produire à peu près au moment où d'autres contrefaçons de la même unité, voire du même lot de production, sont saisies.

Des constatations similaires peuvent être effectuées pour l'unité F. Les saisies de cette unité appartiennent au même lot de production et les intervalles de fabrication hypothétiques se recourent mais durent environ de trois à quatre ans.

Une faible quantité de gélules de l'unité G a été saisie et la période possible de production est comprise entre 2005 et 2009, en considérant la date de fabrication du lot de

production authentique. Cependant cette période est largement réduite, entre 2008 et 2009, lorsque les données inscrites sur l'emballage contrefait sont étudiées.

La saisie #8 de l'unité J a une période de production possible particulièrement courte, de sept mois, ce qui suggère que la saisie aurait été effectuée peu après le début de la production.

La date de fabrication de certains blisters contrefaits (saisies #32 et #33) est postérieure à la date de saisie. Elle est de plus identique à leur date d'expiration. Les contrefacteurs ont probablement voulu indiquer la date d'expiration, sans savoir que la première date était censée être la date de fabrication. La date de fabrication inscrite sur la boîte, février 2008 est donc ici plus plausible car antérieure aux dates de saisies du lot de production J1, y compris celle de la saisie #13.

Les méthodes utilisées pour obtenir un intervalle de temps s'avèrent intéressantes, comme par exemple pour la saisie #8 dont la période de fabrication possible est réduite à sept mois. L'emballage permet ici d'avoir une information additionnelle, qui n'est pas disponible simplement avec la date de saisie.

Analyse temporelle des blisters

L'analyse temporelle des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters est globalement similaire à l'analyse de durée de vie des lots de production. Quelques constatations plus générales concernant les blisters sont en outre effectuées ci-dessous.

Les liens effectués grâce aux numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters (annexe 8) permettent de mettre en relation des saisies effectuées la même année (saisies #32 et #33), ou au maximum à deux années d'intervalle (#20 et #29).

De plus les saisies ont presque toutes été effectuées entre les dates de fabrication et d'expiration des blisters, ce qui tend à montrer que les producteurs ont probablement eu connaissance de la signification de ces dates et les respectaient, la plupart du temps.

Pour la saisie #7, le blister a été vendu deux ans après l'expiration, d'après la date inscrite par les producteurs. La boîte utilisée ne présentait cependant pas de dates. Les blisters de la saisie #29 ont été vendus un an après expiration, mais dans des boîtes périmées de quelques mois seulement. Il est alors possible que les producteurs réemballent les blisters dont la date d'expiration est passée dans de nouvelles boîtes afin de gagner quelques mois.

Analyse temporelle des boîtes

Des valeurs semblables sont parfois observées sur les boîtes de saisies différentes, alors que d'autres valeurs changent. De plus plusieurs boîtes ont vraisemblablement été copiées les unes sur les autres. Ainsi des valeurs identiques ont pu être retrouvées entre boîtes saisies à plusieurs années d'intervalle.

Les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration permettent d'effectuer des liens entre saisies effectuées jusqu'à trois ans d'écart, comme les saisies #17 et #29. Comme pour les blisters, les saisies sont de plus majoritairement effectuées entre la date de fabrication et la date d'expiration inscrites sur les boîtes contrefaites concernées. Les contrefacteurs respectent également plus ou moins cette règle pour les boîtes.

Le numéro de boîte, associé au code-barres, est une variable dont des valeurs identiques sont retrouvées à six années d'intervalle, par exemple pour les saisies #4 et #32. Cet écart important peut s'expliquer par le fait que cette variable ne trahit pas directement la péremption du produit.

Il en est de même pour le logo de sécurité, qui est retrouvé identique sur des boîtes saisies à un an d'intervalle (saisies #24 et #29). Des copies de logo, non identiques, sont de plus retrouvées à quatre ans d'intervalle (saisies #13 et #32).

Analyse temporelle des notices

La variable étudiée sur les notices ne donne pas d'indication sur leur date de production. Cependant le code-barres le plus récurrent (385228) a été retrouvé à quatre années d'intervalle, ce qui suggère donc une longue durée de vie pour les notices utilisées.

4 Interprétation et discussion des liens pour le renseignement

L'étude des liens chimiques et de l'emballage a permis de montrer des relations et des rapprochements entre saisies représentées par des schémas relationnels. La nature et la relation de ces liens peut faire l'objet d'interprétation. Une analyse plus approfondie, notamment grâce aux informations circonstanciées, peut alors être effectuée.

4.1 Interprétation des liens

4.1.1 Remarques sur les liens observés

Lors de l'étude des liens chimiques, des saisies multiprofiles ont pu être observées, qui permettent de mettre en relation des unités de production pharmaceutique se servant de principe actif de même production avec d'autres unités n'en utilisant pas.

Les composés identifiés le plus fréquemment dans les gélules étant l'amidon, la sibutramine, le talc et la taurine, l'hypothèse d'une recette communément suivie à base de ces quatre composés et potentiellement de quelques autres excipients peut être proposée. Cette recette pourrait alors légèrement varier en fonction du temps, des usines ou des composés à disposition au moment de la production. De la taurine est par exemple présente lorsque la sibutramine l'est en quantité plus faible que dans les autres gélules. La proposition avancée est qu'une fois à court d'excipients habituellement utilisés, les contrefacteurs auraient recours à d'autres excipients, et qu'en cas de pénurie de sibutramine, ils complèteraient les gélules avec de la taurine.

Les liens chimiques sont pour certaines saisies corroborés par ceux de l'emballage. Ce fait permet de consolider la possibilité d'un lien étroit entre les cas. Il est par exemple concevable que les producteurs de blisters coopèrent avec les producteurs de gélules.

Des unités de production pharmaceutique différentes semblent de plus avoir les mêmes contacts pour la production de boîte. Cette idée est renforcée par l'étude de deux saisies (#24 et #29) pour lesquelles les boîtes analysées proviennent probablement du même lot de boîte mais les gélules ne sont reliées ni par l'unité de production pharmaceutique, ni par la production de principe actif.

Certains liens chimiques sont d'autre part distincts de ceux observés avec l'emballage. Ce fait permet d'émettre la proposition que la production de gélules serait dissociée, ou effectuée en parallèle, de la production des différentes pièces de l'emballage.

La variabilité des données apparaît plus grande sur les blisters contrefaits que sur les blisters authentiques. Ceci est d'autant plus vrai pour les boîtes. Les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration semblent être modifiées régulièrement dans le but de remettre à jour les dates, ou simplement par erreur.

Il est donc probable que les lots de production de gélules soient de plus grande taille que les lots de production de blisters et de boîtes.

Des saisies multiprofiles ont également pu être observées au niveau des blisters. En effet des blisters contenant un profil de gélules ont été retrouvés avec d'autres blisters contenant un autre profil de gélules. Pour ces saisies un grossiste ou un revendeur a donc probablement mélangé les deux types de blisters avant emballage en boîte.

D'autres saisies multiprofiles ont été retrouvées, pour lesquelles des gélules de profil différent sont présentes au sein du même blister. Il semble donc que pour ces dernières saisies, le mélange de gélules ait eu lieu après leur production et avant leur emballage sous blister.

Les saisies multiprofiles sont particulièrement intéressantes pour le renseignement étant donné qu'elles indiquent la présence d'acteurs clefs, dans les cas étudiés à deux niveaux de production différents. En effet, ces saisies permettent de relier des profils chimiques différents et les personnes impliquées jouent donc un rôle central dans le marché étudié.

Les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration sont parfois différents entre blisters et boîtes, ce qui permet de faire des hypothèses sur le fonctionnement de la filière de production et/ou de distribution. Il est ainsi possible que pour ces saisies, les producteurs de boîtes diffèrent des producteurs de blisters et que les blisters restants soient revendus et réinsérés dans de nouvelles boîtes. L'autre proposition qui peut être émise est que les producteurs des deux types d'emballage soient les mêmes mais fassent des erreurs lors de l'impression des données.

Certaines valeurs semblent avoir été reproduites entre boîtes de différentes saisies, alors que d'autres changent. Plusieurs boîtes ont donc probablement été recopiées les unes sur les autres et des erreurs auraient alors été introduites ou corrigées au fur et à mesure.

Certains liens observés entre notices coïncident avec ceux révélés grâce aux blisters et aux boîtes. La proposition qui peut être faite est que les fabricants de notices soient parfois les mêmes que les fabricants de blisters ou de boîtes, ou qu'ils coopèrent.

Il ressort ainsi de l'étude des liens que malgré un entrelacs complexe de données, des recoupements multiples sont observables entre les saisies à tous les niveaux analysés.

4.1.2 Mise en évidence d'un réseau principal de contrefacteurs

De nombreux liens ont pu être observés entre trente des 33 saisies étudiées. L'hypothèse d'un réseau principal dirigeant le commerce de contrefaçons de gélules X a ainsi pu émerger grâce à de nombreux et pertinents indicateurs, malgré le peu de saisies étudiées. La proposition à laquelle cette étude permet d'aboutir est qu'il s'agit d'une structure industrielle à la tête de la production de la contrefaçon du produit X. La suite de cette thèse sera donc consacrée à l'étude de ce réseau principal.

Trois saisies n'entrent pas dans la discussion faute de données suffisantes. Leur appartenance ou non au réseau ne peut être testée. La saisie #23 présente premièrement des discordances suffisamment significatives d'avec les autres saisies étudiées pour pouvoir faire la proposition d'un autre réseau. Pour cet autre réseau d'autres saisies comparables ne seraient pas disponibles. L'emballage étant particulièrement bien copié, il se peut que la plupart des produits provenant de ce réseau n'aient pas été mis en doute par les patients et les autorités.

L'emballage de la saisie #28 ne présente pas de lien apparent avec celui des autres saisies du réseau principal. Aucune gélule n'était disponible pour analyse, ce qui implique qu'un lien d'avec les autres saisies ne peut être révélé mais existe peut-être.

Un lien au niveau de l'emballage de la saisie #3 est également possible, mais ne peut être montré car l'emballage n'est pas disponible. La seule information disponible étant que les boîtes saisies possèdent le numéro de lot B2306, il est possible que celles-ci soient liées à d'autres boîtes analysées. Les gélules provenant de cette saisie possèdent d'autre part des enveloppes de même type que plusieurs gélules contrefaites étudiées. Ainsi bien qu'aucun lien chimique n'ait pu être révélé avec d'autres saisies, il ne peut être exclu que l'unité de production pharmaceutique ayant produit les gélules de la saisie #3 ait collaboré avec d'autres unités étudiées.

4.1.3 Interprétation des liens au niveau géographique

L'analyse des liens chimiques et de l'emballage a mis en évidence la présence d'un réseau majeur de contrefacteurs de gélules X. L'ajout d'informations circonstancielles, comme les données géographiques, permet d'apporter un éclairage supplémentaire indépendant des données précédentes. Un réseau, par essence, couvrira un territoire d'activité

d'étendue variable en fonction de son marché. Quelques propositions, basées sur l'analyse géographique des liens, sont présentées ci-dessous.

La production de contrefaçons étudiées pourrait premièrement être régionale, avec des lots de production vendus dans une zone géographique étroite. Les indicateurs observés notamment sur l'emballage pourraient alors désigner une région géographique en particulier et les saisies seraient d'autre part effectuées dans une même zone. Or les résultats obtenus lors de l'analyse géographique semblent aller à l'encontre de cette proposition.

La deuxième hypothèse proposée est donc que la production serait centrale et les lots de production ensuite distribués et concentrés localement. D'après les quelques saisies étudiées, la deuxième proposition semble être privilégiée.

Malgré le petit nombre de saisies étudiées, les contrefaçons liées par ailleurs se retrouvent sur quatre continents. La répartition des saisies permet d'émettre la proposition qu'il existe un réseau mondial. Les liens entre contrefaçons saisies dans des pays différents, et dans certains cas aux frontières, suggèrent la présence d'une chaîne de distribution complexe et d'activités transfrontalières, soit un trafic organisé avec réseau de distribution étendu. Les informations de saisies et les données relevées sur l'emballage indiquent que la production est probablement centralisée, pointant notamment vers l'Asie et le Moyen-Orient. L'attribution de zones géographiques à chaque étape de production sera discutée dans un paragraphe ultérieur (§4.4.1.). Cette perception du phénomène n'est peut-être pas nouvelle, en tous cas les enquêtes traditionnelles font régulièrement état de l'organisation du marché, mais les liens matériels originaux présentés apportent un éclairage dont la précision est étonnante si l'on insiste sur le fait que cet éclairage est obtenu avec un nombre de spécimens saisis limité.

L'étude des usines et lots de production permet d'appuyer la proposition que les contrefaçons d'un même lot de production sont produites pour la même zone géographique, avec parfois internet comme moyen de distribution alternatif. De plus, il semblerait que les différents lots de production d'une même usine ne soient pas nécessairement destinés à une même zone. Ceci témoigne d'une chaîne de production et de distribution efficace. Les contrefaçons ne sont pas toujours vendues dans les pays pour lesquels les emballages semblaient être effectués, ce qui suggère la présence d'un réseau opérant des activités transfrontalières.

Des valeurs semblables sont parfois observées sur les emballages de saisies différentes, alors que d'autres changent. Il est donc possible que des usines différentes soient concernées, suivant globalement les mêmes directives centralisées mais les adaptant suivant les pays de

destination et les lots de production, ou y introduisant involontairement des erreurs lors de la production.

Les observations de l'analyse géographique permettent également de proposer une structure de marché des contrefaçons étudiées. Il semblerait que les consommateurs ciblés soient les patients provenant de pays riches, avec un marché principal situé dans les pays touristiques du Moyen-Orient et sur internet.

De nombreuses contrefaçons proviennent de pharmacies et de commandes sur internet, effectuées par des patients ou par des autorités lors d'achats-tests. Ainsi dans la majorité des cas, les contrefaçons ont été saisies dans le lieu de vente, et possiblement celui souhaité par les contrefacteurs.

Les pharmacies sont particulièrement touchées en Egypte et spécialement dans la ville d'Hurghada, port touristique au bord de la mer rouge. Les saisies effectuées sur internet proviennent majoritairement de patients habitants dans des pays riches. D'autres saisies ont été effectuées alors que les marchandises circulaient au Moyen-Orient.

La structure du marché étudié semble cependant avoir changé d'orientation les dernières années. L'hypothèse proposée est que les contrefacteurs auraient tendance à abandonner le marché du Moyen-Orient au profit d'internet, les consommateurs ciblés restant les habitants des pays riches. La baisse du nombre de saisies dans cette région et la montée récente des plaintes déposées par les internautes témoignent en cette faveur. Ce changement pourrait être majoritairement attribué, d'une part, aux événements du printemps arabe qui ont engendré une baisse du tourisme local, et d'autre part, à l'utilisation croissante d'internet pour les échanges commerciaux.

Les résultats obtenus lors de cette étude ne sont pas nécessairement uniquement le reflet de l'activité criminelle, mais pourrait également être celui de l'activité de contrôle. Cependant, les saisies effectuées provenaient majoritairement de plaintes de patients et peuvent donc être en termes de répartition géographique considérées comme aléatoires. L'approximation du reflet de l'activité criminelle sera ainsi conservée.

4.1.4 Interprétation des liens au niveau temporel

L'analyse temporelle des liens dans le réseau étudié permet d'évaluer l'activité des contrefacteurs au cours du temps et d'émettre quelques propositions sur le fonctionnement du réseau.

Un pic d'activité des contrefacteurs est observable au milieu des années 2000 pour le médicament étudié, suivi d'une baisse progressive. Les médicaments saisis dans les années suivantes pourraient alors provenir des mêmes lots de production, qui auraient été écoulés sur plusieurs années. Cette hypothèse est basée sur le nombre de saisies effectuées, ce qui ne traduit pas directement l'évolution de la production réelle de contrefaçons mais en donne une tendance. Les contrôles n'étant pas systématiques, il pourrait également s'agir d'une intensification, bien que relative, de l'activité de contrôle. Cependant les saisies effectuées en 2006 provenaient majoritairement de plaintes de patients. La proposition d'un pic d'activité a donc été retenue.

De plus, ainsi que proposé lors de l'interprétation géographique, un changement de stratégie de vente a pu être effectué à partir d'un certain moment, à savoir que les ventes par internet pourraient avoir progressivement remplacé les ventes en pharmacie. Quelques années se sont ainsi écoulées entre la première et la dernière des saisies effectuées à Hurghada, suggérant une filière très active sur la durée. Cependant la dernière saisie ayant été effectuée en 2007, la filière de distribution a probablement dû se déplacer ou évoluer depuis. A l'inverse les dernières saisies concernent des contrefaçons achetées sur internet.

L'analyse temporelle permet ensuite de soutenir l'hypothèse géographique selon laquelle les contrefacteurs produiraient de manière centralisée des lots de production qui seraient alors distribués et concentrés localement. Des lots de production différents, mais provenant de mêmes usines, sont ainsi saisis à des dates différentes.

Enfin, il a été suggéré que les lots de production étudiés étaient de longue durée. La proposition de flux de production importants est ainsi effectuée, par analogie avec les stupéfiants [68, 69].

Certains lots de production sont en effet constitués de gélules non différenciables dont la première et la dernière saisie connues sont espacées de plusieurs années, jusqu'à cinq ans. Plusieurs explications peuvent être fournies sur la présence de ces périodes particulièrement grandes. Il est premièrement possible que les contrefacteurs aient eu des difficultés à vendre ces lots de production. Cette hypothèse paraît peu probable, étant donné que si le trafic n'avait pas été rentable, les producteurs n'auraient pas pris le risque d'être actifs pendant plus de huit ans. Les contrefacteurs auraient en effet changé de type de trafic, ou au moins de médicaments cibles. Les durées de vie des lots de production ont d'autre part probablement

été sous-estimées, dans la mesure où seules quelques saisies par lot de production ont été effectuées et que pour l'estimation, les dates de saisie - et non de production - ont été utilisées.

Les dates présentes sur les blisters ou boîtes contrefait(e)s peuvent renseigner sur la date réelle de production. En effet, les contrefacteurs n'ont pas intérêt à vendre des boîtes ou blisters possédant une date de fabrication passée depuis longtemps ou future. Les saisies sont majoritairement effectuées entre la date de fabrication et la date d'expiration inscrites sur les blisters et les boîtes contrefaites concernées. Cependant les dates de fabrication sur les blisters et les boîtes ne sont pas non plus nécessairement justes car les contrefacteurs les remettent vraisemblablement à jour si besoin. L'analyse temporelle effectuée avec les dates de saisie ne permet donc pas de déterminer la date exacte de fabrication, mais est un bon indicateur de la taille des productions.

4.2 Interprétation pour la compréhension du réseau

Il ressort des résultats que le phénomène étudié est complexe et de grande envergure malgré le petit nombre de saisies à disposition pour la recherche. La contrefaçon a ensuite été étudiée sous un angle différent et nouveau de manière à tester l'hypothèse selon laquelle il s'agirait d'un crime organisé à l'échelle industrielle. Pour cela les propositions effectuées tout au long de cette thèse ont été reprises et confrontées. Certaines similitudes d'organisation avec d'autres trafics de contrefaçons présentés dans la littérature ont également été énoncées.

Des propositions sur l'organisation du réseau et les filières d'approvisionnement et de distribution peuvent être posées. Une étude des moyens mis en œuvre par les contrefacteurs est ensuite présentée ainsi que des hypothèses sur la manière d'opérer, ou *modus operandi*, des contrefacteurs pour aboutir enfin à des recommandations quant à des actions possibles pour lutter contre le phénomène.

4.2.1 Organisation du réseau et filières d'approvisionnement et de distribution

Etapes de production, distribution et vente des contrefaçons

L'étude des liens chimiques et de l'emballage a permis de formuler plusieurs hypothèses sur l'organisation des différentes étapes du trafic. Celles-ci ont été testées et réévaluées par l'analyse géographique et temporelle de l'emballage, et amènent à la perception des phénomènes et aux propositions présentées ci-dessous.

Des caractéristiques communes entre saisies au niveau de l'emballage ont été retrouvées, et ceci que les gélules proviennent des mêmes lots de production, de la même unité de production pharmaceutique, ou qu'elles n'aient pas de lien de production apparent.

L'hypothèse explicative avancée est que même si des unités différentes travaillent pour la production de gélules, blisters, boîtes et notices, ces unités sont vraisemblablement en contact directement ou par des intermédiaires, et suivent les mêmes ordres.

D'autre part, certaines unités de production pharmaceutique présentent les mêmes aspects d'enveloppe de gélules, ce qui suggère que les usines sont centralisées ou coopèrent, par exemple en se revendant des enveloppes de gélules vides. L'analyse chimique permet d'émettre la proposition que le nombre d'unités de production pharmaceutique pourrait être plus faible que celui proposé dans les schémas présentés (annexe 5).

L'analyse des blisters montre que les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration suivent globalement bien la répartition en lots de production. L'explication proposée est que soit les blisters sont produits par les fabricants de gélules, soit les gélules sont exportées par lots de production pour être ensuite emballées.

La comparaison entre numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration de blisters et de boîtes prouve que pour un certain nombre de saisies, ces données sont différentes. D'autre part, l'analyse des liens suggère que les notices présentent souvent les mêmes liens entre les saisies que les boîtes.

La contrefaçon de boîtes et de notices, basée essentiellement sur l'impression, serait ainsi effectuée également par les mêmes unités ou des unités en contact. Les types de boîtes et types de notices observés sont souvent différents. Ceci permet de suggérer que les boîtes et les notices sont probablement fabriquées par des unités différentes mais en contact, ou fabriquées pour une plus grande durée que les lots de production individuels.

Enfin l'organisation des réseaux de vente semble particulièrement complexe. Certaines gélules du même lot de production sont parfois saisies dans le même pays, alors que d'autres empruntent des voies différentes. A l'inverse, des contrefaçons d'unités de production pharmaceutique et d'emballage différentes sont parfois saisies au même endroit. Entre la production finale de boîtes et de notices et le lieu de vente souhaité, il semble que les contrefaçons doivent être manipulées par des grossistes et revendeurs, qui à un moment donné se trouvent donc en possession de quantités importantes de gélules.

Ainsi, plus l'étape de production ou de distribution est avancée, plus le nombre de grossistes et intermédiaires est élevé et le trafic s'internationalise. Il arrive que des contrefaçons soient liées à la fois par la production et par le réseau de distribution, par exemple pour les saisies #15 et #18. Cependant ce phénomène est peu observé pour les saisies étudiées et généralement, la chaîne est plus complexe. Il peut être proposé que le réseau de distribution est organisé et très étendu.

Les possibilités d'organisation des chaînes d'approvisionnement et de distribution rencontrées pour les contrefaçons étudiées sont résumées sur la Figure 50.

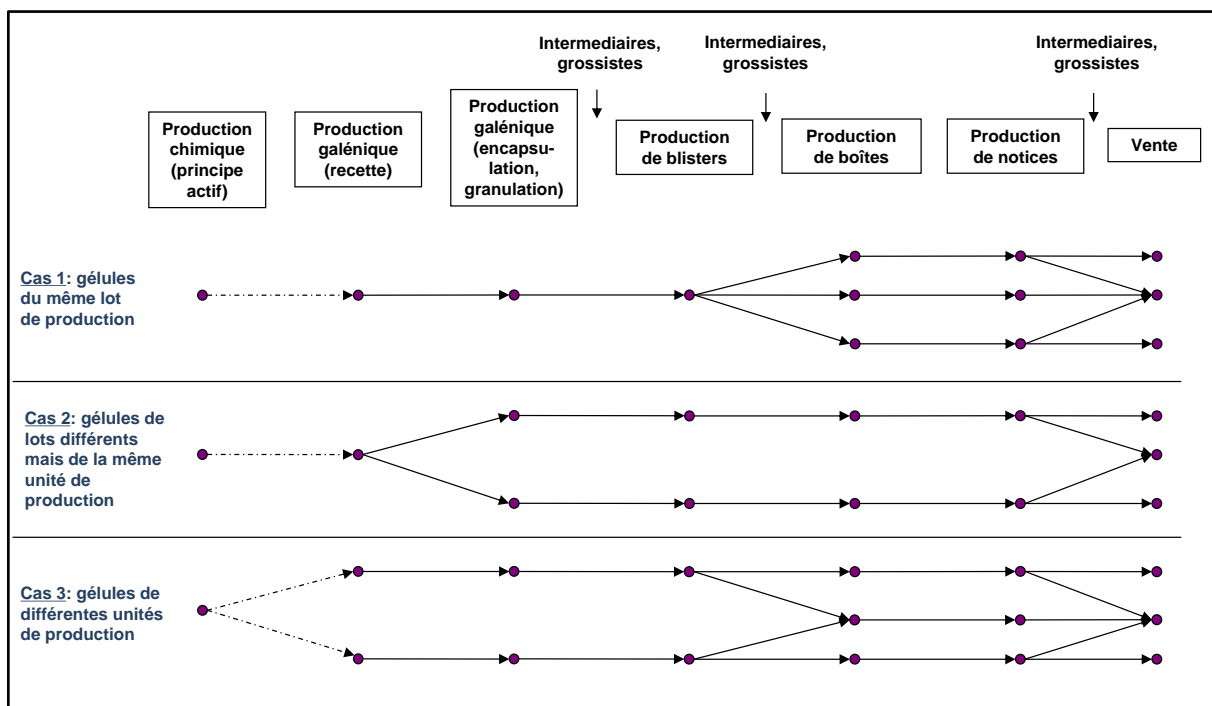


Figure 50 : Trois types de chaîne d'approvisionnement et de distribution rencontrés dans l'étude des gélules X

Cas 1 : lots de production D1 (#6 p2, #27 p2), E1 (#6 p1, #27 p1, #25, #24, #17, #21), E2 (#11 p1, #9 p2), F1 (#11 p2, #9 p1, #15, #18), H1 (#29, #20, #12), I1 (#5, #2) et J1 (#33, #32, #13).

Cas 2 : unités de production pharmaceutique A (#7, #10, #19), D (#22, #6 p2, #27 p2), E (#6 p1, #27 p1, #25, #24, #17, #21, #11 p1, #9 p2), G (#31, #30), J (#8, #33, #32, #13), dès lors que les saisies n'appartiennent pas au même lot de production

Cas 3 : toutes les saisies entre elles, dès lors qu'elles n'appartiennent ni au même lot de production, ni à la même unité de production pharmaceutique

La Figure 50 schématise le devenir de gélules contrefaites appartenant au même lot de production dans le premier cas et dans le second cas à la même unité de production pharmaceutique. Dans le troisième cas, des gélules sont considérées qui ne présentent pas de

lien apparent. L'appartenance possible à une même production de principe actif est schématisée dans les trois cas par des pointillés. Les saisies correspondant à chaque cas ont été précisées en légende.

Des unités différentes sont clairement impliquées dans la fabrication des différentes parties composant les contrefaçons, des gélules aux notices d'utilisation. Des intermédiaires ou grossistes agissent probablement entre les étapes de production et de distribution.

Cependant, une constante ressort de cette étude : les contrefaçons étudiées sont reliées à différents niveaux de la chaîne d'approvisionnement et de distribution. Des contrefaçons de même origine chimique divergent à un moment donné de la chaîne de production, souvent à partir de la production de leur emballage. A l'inverse des contrefaçons d'origine chimique différente sont souvent reliées par leur emballage.

Le produit contrefait vendu est ainsi systématiquement relié par une forme de transitivité à une production unique malgré l'éloignement géographique et temporel du peu de saisies analysées (figure 50, à droite). Ceci souligne l'importance d'un réseau unique.

Régions concernées par le trafic

Les unités de production pharmaceutique et les lots de production ont précédemment été analysés par rapport aux données géographiques. L'analyse stratégique du réseau peut alors être effectuée grâce aux résultats de l'étude.

Régions généralement concernées par la contrefaçon

D'après les recherches présentées dans la littérature, les unités de production, bien que nécessitant du matériel coûteux, sont de plus en plus accessibles aux pays émergents et tendent à être localisées en Asie [8, 22].

De nombreux agents principaux dirigent les trafics de contrefaçons depuis Hong Kong et la Chine [16] et la plupart des trafiquants sont connus pour être des distributeurs chinois et indiens possédant des contacts en Afrique [16]. Des investigations ont montré que les producteurs de contrefaçons de principe actif chinois et indiens envoyaient leurs produits en Corée du Sud, à Taiwan et dans les pays voisins pour finition et emballage, ou alors directement en Afrique *via* des pays européens [8, 22]. Les contrefaçons sont souvent partiellement assemblées dans le pays source, finies ou emballées dans un autre état – généralement le pays de destination – et stockées dans des hangars [10, 16]. Des moyens de distribution indirects sont souvent privilégiés de manière à tromper les douaniers [22]. Les

contrefaçons transitent la plupart du temps par containers par les voies aériennes ou maritimes principales comme Dubaï ou Shanghai [10, 16]. Des points de distribution ont été identifiés au Moyen-Orient pour des produits provenant d'Asie et destinés à des pays européens. En 2009 d'importants sites de production de médicaments contrefaits alimentant le Moyen-Orient ont été démantelés en Egypte [70].

Concernant les marchés de vente, les cibles privilégiées semblent être les pays en développement. Cependant internet est désormais largement utilisé car ce moyen permet d'atteindre directement les patients de pays développés [8], sans passer par des zones touristiques où les contrôles sont limités.

Propositions effectuées à partir de l'analyse des contrefaçons de gélules X

Le profilage des gélules X a révélé des informations permettant d'évaluer les régions impliquées dans ce trafic. Des liens à plusieurs niveaux de production et de distribution ont été montrés entre saisies de différents types et effectuées dans différents pays. L'organisation opère en effet des activités transfrontalières.

Certaines gélules ont été produites en Asie, puis emballées en Asie ou en Egypte, et enfin vendues en Egypte et sur internet en passant par Hong Kong. D'autres gélules contrefaites, en provenance de Chine, ont été saisies en transit en Syrie alors qu'elles étaient probablement destinées à l'Egypte. Le Moyen-Orient semble ainsi être au cœur du trafic et jouer un rôle de zone de transit entre l'Asie et l'Egypte ou entre l'Asie et la vente sur internet.

D'autre part, les saisies du Moyen-Orient (Egypte, Turquie et Syrie) possèdent presque toutes un emballage, excepté celle effectuée entre la Jordanie et Israël et pour laquelle une grande quantité de gélules a été saisie. Les contrefaçons destinées à l'Egypte doivent ainsi être emballées au Moyen-Orient, que ce soit en Egypte, ou dans ses pays proches, la Turquie, la Syrie et Israël.

Une partie de l'emballage et du transit tendent à être réalisés au Moyen-Orient et des liens évidents avec une production en Asie ont pu être montrés. C'est donc probablement en Asie qu'ont lieu la production chimique et potentiellement une autre partie de l'emballage comme la mise sous blisters. L'étude des blisters a en effet permis d'observer que la production de blisters et la production de gélules allaient souvent de pair.

Néanmoins étant donné la récurrence du numéro de lot B2306 égyptien pour les blisters, ceux-ci peuvent aussi avoir été fabriqués au Moyen-Orient. De ce paragraphe peut être proposée l'hypothèse d'une production de gélules effectuée en Asie, une mise sous blisters en Asie ou au Moyen-Orient, un emballage sous boîtes et notices au Moyen-Orient,

un transit dans plusieurs régions dont le Moyen-Orient et une vente au Moyen-Orient. Cependant, le type de boîte et notice d'Asie du Sud Est étant souvent utilisé, le rôle de l'Asie dans la production est peut-être plus important que celui proposé.

D'après l'analyse géographique, les saisies faites sur internet présentent un emballage produit soit au Moyen-Orient (Egypte, Arabie Saoudite), soit en Asie. L'envoi de ces contrefaçons a d'autre part été effectué d'Europe (d'Allemagne par exemple) et d'Hong Kong.

Les contrefaçons passent ainsi par des pays intermédiaires pour la revente et l'emballage. Les deux saisies effectuées dans le même hangar en Syrie ne présentent entre elles aucun lien apparent et donnent donc une perception d'organisation aux profils multiples combinée dans une seule entité. D'autres types de contrefaçons Roche ainsi que des médicaments contrefaits d'autres entreprises ont d'autre part été saisis dans ce même hangar. Il est donc probable qu'il y ait eu à ce moment et endroit précis un intermédiaire important collectant des contrefaçons de médicaments, de différents types et différentes marques, en provenance de Chine.

D'autre part, les analyses chimiques et l'étude de l'emballage ont permis de définir des acteurs-clefs par l'observation de saisies multiprofiles. Trois d'entre elles ont été effectuées en Egypte en pharmacie et une, produit de contrebande, en Libye.

Les acteurs-clefs du trafic, au niveau des intermédiaires et des ventes, semblent ainsi être localisés au Moyen-Orient.

L'étude des types de saisies a permis de suggérer que dans les trois quarts des cas, le lieu de saisie était le lieu de vente souhaité par les contrefacteurs. Dans une grande majorité des contrefaçons, le lieu de vente est l'Egypte. Cependant, il est possible que lors de l'emballage, d'autres pays aient été visés et que pour une raison ou une autre la destination finale ait été modifiée. Ceci expliquerait les incohérences observées lors des analyses de l'emballage. Les contrefaçons seraient en priorité vendues en pharmacie et une partie, en parallèle ou par la suite lors d'un changement de stratégie, serait revendue sur internet. Les événements du « printemps arabe » pourraient modifier durablement cette situation.

Les patients cibles semblent être les internautes et les touristes provenant de régions développées et achetant dans des pays touristiques du Moyen-Orient tels que l'Egypte. Les patients ont en effet souvent acheté les produits en Egypte sur leur lieu de vacances, et pour certains dans des pharmacies d'hôtels de luxe. Ce profil de consommation permet de comprendre le choix stratégique d'écoulement des contrefacteurs.

Six saisies du réseau étudié proviennent de ventes en pharmacie en Egypte, et précisément à Hurghada. Six autres saisies ont également été effectuées en pharmacie en Egypte, mais la ville d'achat est inconnue. Parmi les saisies non disponibles, plusieurs ont été faites à Hurghada ainsi qu'à Sharm-el-Sheikh. Ces deux villes sont très touristiques et constituent des ports sur la mer rouge faciles d'accès. Hurghada constitue un point stratégique, permettant de recevoir par voie terrestre ou maritime des contrefaçons de la péninsule arabique, voire d'Asie. A partir de cette ville, il est relativement aisé de redistribuer les contrefaçons par mer ou par terre, par exemple à l'ouest en Libye ou à l'est en Israël, en Jordanie et en Turquie puis en Syrie et au Liban.

De plus, parmi les six saisies effectuées à Hurghada en pharmacie, cinq ont été faites en l'espace d'un an. Trois ans se sont écoulés entre la première et la dernière saisie pour ces contrefaçons, suggérant une filière très active. L'effet de l'activité suggère que tant que l'usine n'est pas fermée, elle continue à produire des contrefaçons et donc à laisser des traces analysables. Cependant, la dernière saisie a été effectuée en 2007, ce qui suggère que la filière de distribution a dû depuis se déplacer ou évoluer. Un changement géostratégique a donc dû être opéré par les contrefacteurs et a précédé le printemps arabe. Ceci signifierait un redéploiement dans une autre région, ou par exemple sur internet, et par conséquent une réorganisation des contrefacteurs. Les dernières saisies étudiées, vendues sur internet, permettent de soutenir cette proposition.

Schéma proposé pour les régions concernées par le trafic

Les résultats de cette étude permettent de proposer une figure qui attribue des régions géographiques à chaque étape de production et distribution des gélules X contrefaites (Figure 51). Les informations disponibles dans la littérature confortent ces résultats de manière indépendante.

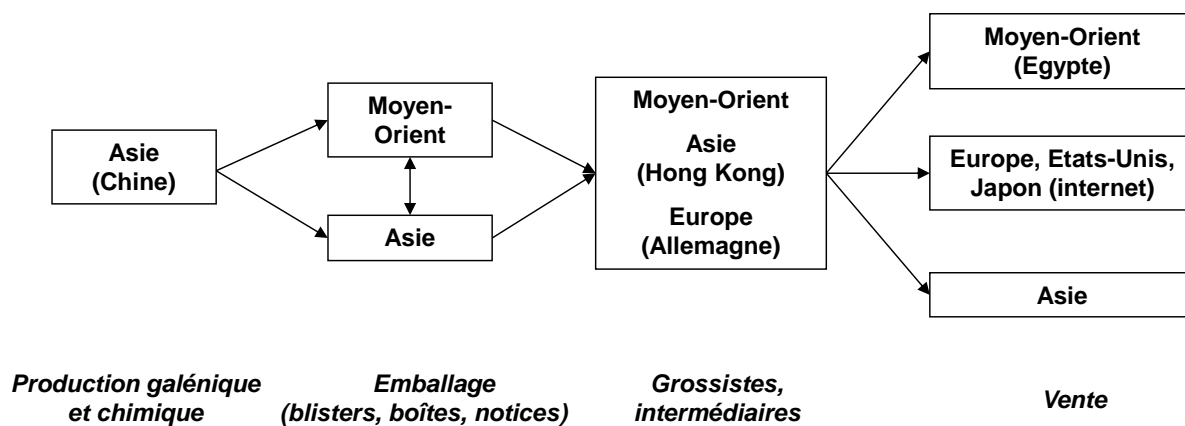


Figure 51 : Régions concernées par la production et la distribution des contrefaçons de gélules X

D'après les informations de saisie, certaines gélules ont été fabriquées en Chine. L'analyse des lots de production et des types d'emballage a permis de faire la proposition que le Moyen-Orient et l'Asie du Sud Est seraient en contact pour la production et l'emballage des gélules contrefaites. Des intermédiaires joueraient de plus un rôle dans l'envoi et la redistribution des contrefaçons. Les contrefaçons ne seraient pas nécessairement vendues dans les pays pour lesquels l'emballage a été produit. Ceci suggère une revente fréquente des produits, notamment sur internet. Grâce à l'étude des saisies multiprofiles et des types de saisie, des acteurs-clefs ont pu être localisés au Moyen-Orient, notamment pour les intermédiaires et la vente. Dans la majorité des cas, une redistribution des contrefaçons a vraisemblablement lieu avant la vente, et ceci dans au moins trois régions différentes possibles, le Moyen-Orient, l'Asie et l'Europe. Enfin les cibles principales des vendeurs ont pu être désignées comme les internautes ainsi que les touristes au Moyen-Orient provenant de pays riches. Certaines contrefaçons semblent être vendues également en Asie.

Afin de tester le schéma proposé, les saisies de validation ont été étudiées. Les gélules de la saisie #34, en provenance de Chine, ont été saisies en transit à la frontière franco-suisse. L'emballage correspondant au numéro de lot authentique a été distribué en Asie du sud-est, Amérique latine et Hongrie. Cette saisie s'intègre dans le schéma proposé.

La saisie de validation #35 a été vendue au Bangladesh avec un emballage d'Asie du Sud Est.

Les saisies #36 et #37, provenant de commandes faites sur internet depuis le Royaume-Uni et les Etats-Unis, ainsi que la saisie #38, également effectuée sur internet, cette fois depuis l'Irlande, s'intègrent parfaitement dans le schéma. Les boîtes sont de type Asie du

Sud Est et une étiquette permet de montrer qu'elles ont transité par la Turquie. La notice, de type Suède-Finlande, suggère que les contrefaçons étaient destinées à l'Europe.

Les régions concernées par le trafic ont ainsi pu être évaluées. La Figure 51 renvoie l'image d'un réseau international, qui doit nécessiter et générer d'importantes sommes d'argent. Afin de tester cette proposition, une évaluation des moyens utilisés par les contrefacteurs en termes de qualité du travail et taille des productions est faite sur la base des saisies analysées.

4.2.2 Moyens mis en œuvre par les contrefacteurs

Etude de la qualité du travail des contrefacteurs

L'aspect extérieur de l'emballage et des gélules contrefaits ressemble à celui du produit authentique. Les rapports envoyés par les patients stipulent que ceux-ci ne doutent d'ailleurs pas tout de suite de l'authenticité du produit. Une fois celui-ci consommé, les patients remarquent que le goût est différent et que le médicament ne semble pas agir comme à l'accoutumée.

Cependant les résultats des analyses ont montré de nombreuses erreurs, qui peuvent alors être exploitées dans une approche forensique. La qualité du travail des contrefacteurs pour la fabrication de l'emballage et des gélules peut donc être évaluée en fonction des erreurs commises.

Qualité du travail au niveau des emballages

Le graphique de la Figure 52 offre un aperçu de la fréquence des erreurs commises par les contrefacteurs pour les pièces d'emballage considérées.

Qualité du travail des contrefacteurs pour les emballages étudiés

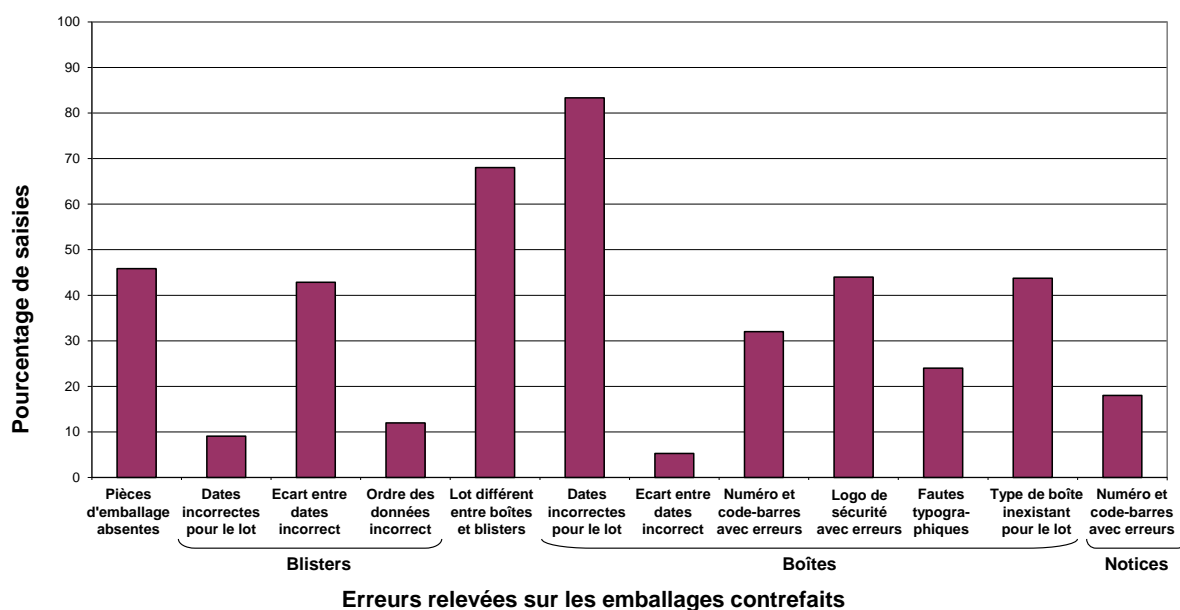


Figure 52 : Qualité du travail des contrefacteurs pour l'emballage

Dans près de 85% des cas, les dates de fabrication et d'expiration des boîtes ne correspondent pas au numéro de lot authentique (Figure 52). Les numéros de lots diffèrent à environ 70% entre blisters et boîtes. D'autre part, près de la moitié des saisies est concernée par les erreurs suivantes : pièces d'emballages absentes, écart de temps incorrect entre les dates des blisters, logo de sécurité présentant des erreurs, type de boîte inexistant pour le numéro de lot considéré.

Cette observation revient à dire que dans huit à neuf fois sur dix, il suffit de procéder au contrôle des dates de fabrication et d'expiration des boîtes pour détecter la contrefaçon et que dans sept cas sur dix, une simple comparaison des numéros de lots entre blisters et boîtes est suffisante. Ces erreurs sont notamment intéressantes lors de la détection des contrefaçons dans le cadre d'un processus décentralisé. Les contrôles, particulièrement simples à effectuer, constituent alors des recommandations qui seront proposées dans la partie 5.3.

De la variabilité est également observable entre les boîtes contrefaites. Certaines valeurs sont en effet parfois semblables entre emballages de saisie différentes tandis que d'autres changent. Si les contrefacteurs ont une bonne connaissance des caractéristiques utilisées pour détecter les contrefaçons, il est possible qu'ils changent intentionnellement de *modus operandi* [61]. Cependant, étant donnée la complexité des types et des caractéristiques d'emballage, cela paraît peu probable. Au contraire, la politique de changement systématique

et documenté du fabricant augmente le risque d'incohérence pour les contrefacteurs. La détection des contrefaçons pour le fabricant, qui dispose de cette documentation, n'en est alors que plus facile et plus rapide.

Certains emballages présentent plus d'erreurs que d'autres. La qualité du travail des contrefacteurs semble donc varier suivant les emballages, suggérant que différentes unités de production reçoivent les ordres et les interprètent différemment.

Plusieurs boîtes paraissent avoir été copiées sur d'autres, avec l'introduction d'erreurs supplémentaires. Cependant, il est également possible que pour certaines saisies, ce soit en réalité l'inverse qui se soit produit, et qu'une boîte présentant par exemple des fautes d'orthographe ait par la suite été corrigée. Sur la boîte de la saisie #26, les fautes de frappes et d'orthographe semblent avoir été corrigées par rapport à celle de la saisie #8. De plus, le logo de la boîte de la saisie #26 est de meilleure qualité que celui de la saisie #8.

Ces observations suggèrent la présence d'un réseau de plusieurs unités de production liées travaillant la plupart du temps d'après les mêmes modèles, en y introduisant régulièrement des changements et des erreurs.

De plus aucune différence n'est observée entre les erreurs effectuées sur l'emballage des saisies vendues en pharmacie ou sur internet.

Qualité du travail au niveau des gélules

La fabrication de gélules est une suite d'étapes chimiques et galéniques complexes : production du principe actif, de la poudre, de l'enveloppe, mélange et encapsulation [67]. Ces procédés requièrent des connaissances dans le domaine. Certains producteurs se sont appliqués à fabriquer des granules, ce qui nécessite un processus plus élaboré qu'une simple poudre. Les gélules semblent avoir été fabriquées à l'aide d'instruments commerciaux. La littérature indique que la contrefaçon de biens nécessite des méthodes coûteuses et modernes et des investissements importants. Ceci est cependant de plus en plus facilement réalisable dans les pays émergents [22].

Néanmoins de nombreuses erreurs sont remarquées sur les gélules contrefaites :

- La masse moyenne des gélules par lot de production est différente - et parfois très éloignée - de celle des produits authentiques.

- Certaines gélules analysées ont été retrouvées sous blisters avec de la poudre sur l'enveloppe extérieure.
- 97% des saisies possèdent des gélules présentant des erreurs au niveau de l'aspect de l'enveloppe : couleur différente visible à l'œil nu, nombre d'encoches différent, mauvais emplacement du nom de la marque et du produit, et gélules compressées. Ce phénomène de compression, observé sur plusieurs gélules, provient selon toute vraisemblance de mauvaises conditions de production, comme l'application d'une pression élevée. De nombreuses gélules possèdent de plus une enveloppe cassante, témoignant d'une mauvaise qualité de gélatine et de mauvaises et longues conditions de stockage. Ces problèmes ne sont pas observés sur les gélules authentiques.

Les résultats obtenus pour l'étude de la qualité du travail sont résumés dans le Tableau 30, qui présente un taux de non-conformité des contrefaçons étudiées par rapport à chaque critère relevé.

Élément étudié	Critère de qualité sélectionné	Taux de non-conformité (gélules étudiées)
Gélules	Masse correcte (dans la gamme des gélules authentiques)	85%
	Absence de poudre sur l'enveloppe extérieure	9%
	Couleur correcte	12%
	Nombre et forme d'encoches sur les enveloppes corrects	85%
	Bon emplacement du nom de la marque et du produit sur l'enveloppe	24%
	Enveloppe non endommagée	12%
Blisters, boîtes, notices	Absence d'un élément d'emballage	46%
Blisters	Date de fabrication et d'expiration correspondant au numéro de lot	9%
	Intervalle de temps correct entre la date de fabrication et la date d'expiration	43%
	Ordre du numéro de lot et des dates correct	12%
Blisters, boîtes	Numéro de lot identique sur les blisters et les boîtes correspondantes	68%
Boîtes	Date de fabrication et d'expiration correspondant au numéro de lot	83%
	Intervalle de temps correct entre la date de fabrication et la date d'expiration	5%
	Numéro de lot et code-barres identiques (à un chiffre près)	32%
	Logo de sécurité sans erreur flagrante	44%
	Texte sans erreur typographique	24%
	Type de boîte existant pour le numéro de lot considéré	44%
Notices	Numéro de lot et code-barres identiques (à un chiffre près)	18%

Tableau 30 : Taux de non-conformité des gélules contrefaites étudiées par critère de qualité sélectionné

Ces constatations soulignent de plus qu'aucun contrôle n'est de toute évidence effectué par les contrefacteurs après la production, et que l'investissement dans les machines, par exemple pour enlever la poudre sur les enveloppes ou pour l'encapsulation, est minimum.

Quatre saisies multiprofiles, soit environ 12% des saisies, ont été détectées. Ainsi à l'étape de remplissage des blisters et/ou des boîtes, des mélanges ont été effectués entre les lots de production.

Aucune gélule contrefaite n'a une composition proche de celle des gélules authentiques alors que la recette originale est décrite dans les notices d'utilisation. Le principe actif utilisé pour les produits authentiques n'a d'ailleurs jamais été identifié parmi les saisies étudiées. 31% des saisies sont composées de gélules contenant un autre principe actif, la sibutramine, tandis que le reste des saisies regroupe uniquement des gélules remplies d'excipients. Il semblerait que pour certaines gélules, les contrefacteurs aient choisi de ne pas utiliser de sibutramine mais uniquement des excipients, probablement pour cause de pénurie ou afin de simplifier la recette.

Les excipients choisis par les producteurs sont habituellement tous employés pour la production de comprimés ou de gélules dans les industries pharmaceutiques [71] [72]. En effet pour la plupart des contrefaçons les types d'excipients suivants, généralement tous très bon marché, ont été identifiés :

- diluants (amidon, carbonate de calcium, sulfate de calcium, lactose, sucrose, cellulose, talc)
- liants (lactose)
- lubrifiants (talc, alcools gras)

De manière à pouvoir interpréter le choix des composés utilisés, leur prix approximatif a été répertorié dans le Tableau 31.

Produit	Prix moyen (euros/kg)
Sibutramine	200
Taurine	120
Carbonate de calcium	120
Sulfate de calcium	60
Talc	20
Cellulose	20
Amidon	10
Sucrose	10
Glucose	10

Tableau 31 : Prix moyens des composés présents dans les gélules contrefaites. Les prix indiqués sont des moyennes du marché industriel en 2011 (source : Sigma-Aldrich).

La sibutramine est un anorexigène dont la vente est interdite dans de nombreux pays. Son coût, élevé, est de quelques centaines d'euros par kilogramme. La taurine est utilisée dans les boissons énergétiques et est également coûteuse. La présence de ces deux composés est donc d'autant plus intéressante pour l'étude des unités de production pharmaceutique. La question de l'intérêt pour les contrefacteurs d'utiliser de la sibutramine et de la taurine peut alors se poser. Une explication possible est que leur but est de tromper des méthodes de détection basiques, par exemple celles se basant sur la présence ou l'absence de principe actif. Les contrefacteurs ont pu estimer que les patients ressentiraient un effet en ingérant les gélules.

Le sulfate de calcium et le carbonate de calcium sont des excipients également assez chers, d'environ 50 à 100 euros le kilogramme.

Les autres excipients identifiés, amidon, cellulose, sucrose et talc, sont de l'ordre de 20 euros le kilogramme. Ceci explique pourquoi ces derniers sont davantage utilisés par les fabricants dans leurs formules galéniques et donc également par les contrefacteurs.

Une évolution de la recette chimique a pu être observée selon les saisies et les profils étudiés. L'analyse chimique et l'étude de l'emballage ont permis de faire la proposition d'une seule et même recette générale de base. Cette recette semble varier légèrement en fonction du temps, des usines, ou des composés à disposition.

Le mélange de base serait effectué à partir de sibutramine, quelquefois complétée par de la taurine, d'amidon et de talc. La sibutramine est parfois absente, et d'autres saccharides peuvent également être utilisés pour remplacer l'amidon.

L'analyse temporelle a montré qu'il pouvait y avoir un décalage entre la fabrication des lots de blisters et de boîtes et celle des lots de production de gélules. Les contrefacteurs semblent utiliser les stocks et refaire des blisters quand il vient à en manquer.

Les médicaments sont des biens relativement difficiles à contrefaire et les producteurs paraissent avoir une connaissance relativement correcte du produit ainsi que de bonnes notions de production chimique et galénique.

Ces constatations permettent d'émettre la proposition qu'il s'agit pour ce réseau d'une activité industrielle car elle combine des connaissances et des spécificités difficilement compatibles avec des productions artisanales multiples et décentralisées. La production semble de plutôt bonne qualité, intentionnelle et systématique, malgré les variations introduites entre les produits. L'étude de la qualité du travail des contrefacteurs suggère que ceux-ci disposent de moyens relativement importants.

Taille de la production

La taille de la production de contrefaçons pourrait être évaluée grâce aux quantités saisies. Cependant cette information est parfois manquante et peu de saisies sont disponibles pour analyse. Les saisies proviennent pour la plupart de ventes en pharmacie ou de commandes sur internet effectuées par les patients. Les quantités saisies sont donc faibles et en outre souvent mal documentées. Ainsi la taille de la production des contrefaçons n'a pu être estimée que par inférence à partir de données limitées.

Les lots de production étudiés ont une longue durée de vie et proviennent vraisemblablement d'une grande production.

Les contrefacteurs stockent les gélules ou les revendent et fabriquent de nouveaux blisters et de nouvelles boîtes lorsqu'ils viennent à manquer. La fréquence d'introduction de nouvelles caractéristiques sur les boîtes est élevée. De plus les gélules contenues dans ces boîtes sont supposées provenir de lots de production de grande taille. Ainsi les boîtes contrefaites proviennent probablement aussi de lots de production de grande taille. Ceci justifierait la rentabilité pour les producteurs de boîtes de changer fréquemment leurs dispositifs.

L'étude a ainsi permis d'émettre la proposition d'une production de contrefaçons de grande taille.

L'investissement en machines pour la production semble avoir été minimal. Des contrefaçons de très bonne qualité auraient nécessité une production importante afin que l'équipement soit rentabilisé. L'inverse n'est cependant pas nécessairement vrai. Les contrefacteurs peuvent en effet avoir débuté la production avec un équipement bas de gamme et voyant que les contrefaçons se vendaient, auraient continué ainsi.

Plusieurs gélules provenant du même lot de production ont été distribuées par différents moyens. Les lieux de saisie étaient parfois également distincts, bien qu'il s'agisse en général de pays voisins. Entre gélules provenant de la même unité de production pharmaceutique, les continents dans lesquels sont effectuées les saisies sont parfois également différents. S'il s'agissait de petites productions, la vente serait probablement plus locale et les moyens de transport employés moindres. De manière à couvrir les frais déployés pour l'acheminement des marchandises, qui s'ajoutent à ceux de la production, les quantités doivent être importantes ou les médicaments vendus chers. D'après les informations récoltées par les patients et le prix du produit authentique, la première possibilité est conservée.

De plus, certaines saisies ont été effectuées alors que les contrefaçons étaient en transit. A ce point des intermédiaires ou grossistes ont donc été en possession de grandes quantités de contrefaçons à redistribuer pour l'emballage ou la vente.

La taille de la production de biens illégaux est difficile à chiffrer.

Cette analyse permet néanmoins de proposer qu'il s'agit d'usines et de démarches industrielles conséquentes et que les gélules provenant de ce réseau sont donc le résultat d'une production massive et industrielle.

4.2.3 Organisation criminelle

Les analyses chimiques associées à celles de l'emballage ont permis de détecter la présence de liens entre la majorité des saisies étudiées. La proposition qu'un faible nombre de producteurs reçoive les ordres d'un même contrefacteur et appartienne au même réseau de contrefaçons a pu être émise.

D'après l'étude de leur *modus operandi*, ces producteurs semblent être bien organisés et travailler avec de nombreux intermédiaires et grossistes. Le réseau s'étend à différents

continents et agit depuis au moins huit ans. Cependant, la production industrielle à large échelle doit être locale.

Des contrefaçons d'autres produits Roche et de médicaments d'autres entreprises ont d'autre part été saisies dans le passé avec les contrefaçons étudiées.

Les différents points présentés permettent de faire la proposition que le réseau de contrefaçons analysé constitue une organisation criminelle à l'échelle industrielle.

5 Discussion des résultats et recommandations

5.1 Discussion sur le renseignement révélé

La saisie d'une contrefaçon constitue la seule trace de l'action criminelle et le seul vestige matériel de l'action illicite. Les méthodes d'investigation jusqu'à présent utilisées se focalisent sur le cas de la saisie, agissent de manière réactive, et n'ont pas réussi à enrayer le problème. L'échec d'une telle démarche, due à une vision limitée du processus d'enquête, est visible car plus de huit ans après les premières saisies, de nouvelles contrefaçons provenant du même réseau de contrefacteurs apparaissent toujours sur le marché et font l'objet de saisies. L'absence de stratégie et d'approche structurée sont flagrants. Les contrefaçons ayant été identifiées pour la plupart par les patients et non grâce aux investigations, il apparaît d'autant plus nécessaire de se focaliser sur les contrefaçons pour comprendre le phénomène spécifique de la fabrication, de la diffusion et de l'organisation dont découle le trafic afin d'orienter l'enquête et la démarche sur le terrain.

Une nouvelle stratégie orientée par le renseignement est donc proposée. La différenciation entre produits authentiques et contrefaçons constitue rarement un problème pour les spécialistes, bien qu'il le soit pour les patients. Les méthodes d'analyse classiques efficaces ont été présentées dans de nombreuses publications dédiées à l'identification de contrefaçons de médicaments. La contrefaçon, par contre, constitue une trace qui s'accompagne de données chimiques et physiques, donc matérielles, à plusieurs niveaux. Ces données, en augmentant la sélectivité des analyses, permettent de distinguer des lots de production ou de regrouper des familles de lots de production par la proximité entre les saisies et par la présence de particularités communes ou de données circonstanciées.

Deux hypothèses ont été au départ des démarches effectuées. La première est que le marché de la contrefaçon étudié est le résultat du travail d'un contrefacteur principal et d'un ou plusieurs producteur(s), avec une organisation chargée de l'écoulement. Cette hypothèse n'est pas tout à fait neutre car la démonstration de telles organisations a été montrée avec l'artésunate [10]. L'hypothèse alternative reposerait sur le concept qu'une multiplicité de contrefacteurs serait responsable de la production et de la distribution des contrefaçons.

Dans la première hypothèse, il était possible d'imaginer de nombreuses coïncidences dans les formulations pharmaceutiques par la présence croisée de produits dans des lots de

production pourtant distincts ainsi que des coïncidences quant aux modes de production et de présentation des produits contrefaits.

Dans l'hypothèse alternative les coïncidences peuvent être aléatoires mais limitées, voire contradictoires dans les modes de fabrication et/ou de conditionnement. La limitation du nombre de spécimens à disposition sur pratiquement dix ans suggère une absence de coïncidences et une multiplicité de données contradictoires dans le cas de l'hypothèse alternative. A l'inverse, plus les données se croisent et les coïncidences se multiplient, plus il est possible d'envisager une production centralisée, maîtrisée au sommet de l'organisation avec une distribution par des canaux qui peuvent être multiples et non nécessairement liés entre eux avec des conditionnements destinés régionalement.

Les liens observés entre les saisies à différents niveaux de production et de distribution de gélules contrefaites et de leur emballage ont permis de modéliser une organisation en réseau. Les résultats obtenus ont ainsi pu favoriser l'hypothèse d'un réseau principal de contrefacteurs dominant le marché, sur lequel des renseignements ont été révélés. L'étude temporelle des lots de production a ainsi montré que les contrefacteurs avaient agi pendant au moins huit ans et qu'il s'agissait d'une production industrielle, et non pas temporaire et locale. Des acteurs-clefs, probablement au centre de plusieurs productions [56], ont pu être localisés à différentes étapes de la chaîne de production et de distribution. La limitation due au nombre restreint de saisies et de spécimens n'a permis d'effectuer que des conjectures sur l'organisation, les données initiales n'étant pas assez nombreuses pour fournir des détails sur le *modus operandi* des contrefacteurs. Cependant le nombre de données croisées et de coïncidences va à l'encontre de l'hypothèse alternative et chaque information apportée a permis de conforter l'image d'une production centralisée.

5.2 Discussion sur les méthodes utilisées

5.2.1 Commentaires sur la banque de données

Une banque de données contenant des informations pertinentes sur les contrefaçons de gélules X a été initialisée et créée de manière à être la plus généralisable possible à d'autres types de médicaments contrefaits. Des produits différents, présentant par exemple une autre galénique, peuvent nécessiter l'utilisation d'autres variables. Cependant, le principe même de la banque de données et la méthode utilisée constituent le modèle sur lequel repose le renseignement.

Cette mémoire organisée peut être continuellement remise à jour de manière itérative à l'aide de nouveaux types d'information et de nouvelles saisies. La méthode a, en effet, pu être

testée sur plusieurs saisies récentes. L'analyse des gélules et de l'emballage de ces saisies a permis de montrer qu'elles provenaient également du réseau principal étudié.

La méthode a de plus pu être révisée avec l'ajout d'une nouvelle variable, l'analyse des erreurs présentes sur le texte des boîtes. Bien que seules cinq saisies aient été testées, elles permettent d'émettre la proposition que les contrefacteurs sont toujours en activité en 2012, alors que les premières saisies remontent à 2004. Ces saisies constituent également un témoignage du fait que les mesures de lutte utilisées jusqu'à présent n'aboutissent pas aux résultats espérés.

La pertinence des quelques variables retenues pour l'étude des gélules et de l'emballage permet d'établir des liens entre les saisies aux différents niveaux de production et de distribution considérés. Les méthodes sélectionnées sont simples et rapides, notamment dans le cas de l'emballage.

Les éléments d'emballage étudiés n'étant que partiellement disponibles, les analyses chimiques ont été privilégiées du point de vue de la représentativité. L'analyse aurait pu porter uniquement sur le profilage des gélules. Mais, le produit consommé par les patients étant la gélule, l'importance d'en déterminer le contenu reste prioritaire.

L'emballage s'est cependant révélé très intéressant à analyser. Les éléments d'emballage sont fabriqués de manière plus standardisée et nécessitent d'autres compétences que pour la production des gélules. Leur analyse a permis de révéler des liens entre les saisies à plusieurs niveaux de la chaîne. L'emballage constitue de ce point de vue un marqueur du réseau de distribution. Différents acteurs de la contrefaçon, des producteurs de chaque type d'emballage aux vendeurs en passant par différents grossistes et distributeurs, ont en effet laissé des traces exploitables de leur activité.

5.2.2 Méthodes utilisées pour le profilage

Etude des gélules

Les avantages et inconvénients de chaque technique analytique ont été publiés précédemment [12]. Les paragraphes suivants consisteront donc en une brève discussion des méthodes appliquées à l'analyse des gélules X.

La production de principe actif a été analysée grâce à une méthode de LC-MS présentant une très bonne sensibilité et permettant ainsi l'identification du profil de traces du principe actif identifié. Cette méthode assez longue, notamment par rapport aux techniques de spectroscopie vibrationnelle, s'avère plus rapide une fois développée.

L'analyse est particulièrement utile dans le sens où elle fournit des informations sur les traces laissées par la production chimique du principe actif. Jusqu'à présent un seul profil de production a été observé parmi les contrefaçons de gélules. Ceci pourrait mettre en doute le pouvoir discriminant de la variable. Cependant, le profil de production de sibutramine obtenu est très pur. L'information est puissante puisqu'elle permet de révéler des liens entre unités de production pharmaceutique *a priori* différentes.

Les unités de production pharmaceutique ont été étudiées à travers la classification Raman et la liste des composés présents dans les gélules.

L'étude des spectres Raman et PIR a été privilégiée pour l'identification des composés. L'analyse spectrale Raman permet la détection de la majorité des composés et semble être dans le cas des gélules la technique la plus sélective chimiquement. L'interprétation visuelle des spectres PIR, bien que limitée, permet l'identification de certains composés, notamment le talc et les saccharides. Cette technique est surtout utilisable pour les composés purs ou les mélanges simples.

L'analyse spectrale MIR et la GC-MS sont utilisées de manière à confirmer la composition chimique des gélules. La spectroscopie MIR, particulièrement sélective, permet de vérifier la présence de composés difficiles à identifier. La GC-MS s'avère notamment utile pour détecter la sibutramine et la taurine ainsi que les composés de mélanges complexes.

La détermination des composés des gélules est nécessaire afin d'évaluer le risque pour les patients. L'utilisation de la liste des composés permet de plus d'observer l'évolution de la composition chimique et la qualité du travail des contrefacteurs.

Des profils spectraux similaires sont identifiés rapidement entre les gélules grâce à la classification Raman parmi un large lot de données. Ces profils sont représentatifs des composés contenus dans les gélules. L'analyse Raman est de plus semi-quantitative et regroupe ainsi les spectres des gélules par rapport de concentration entre les différents composés. Cependant, l'inconvénient d'une classification automatisée est que certains composés peuvent ne pas être détectés, notamment si l'intensité des pics est trop faible, ou les pics sont masqués par recouvrement.

La liste des composés et la classification Raman sont donc complémentaires. La classification Raman est effectuée en premier, les spectres étant disponibles par l'étape précédente d'identification des contrefaçons. Une fois que le nombre et la répartition des profils au sein des saisies ont été déterminés, les composés présents dans les gélules peuvent alors être identifiés.

Le travail de Master de F. Been proposait deux types de profilage chimique, l'un basé sur la spectroscopie Raman et l'autre sur le PIR [13]. Dans cette thèse il a été choisi de ne reprendre que les résultats obtenus avec le Raman. Cette méthode est chimiquement beaucoup plus sélective. L'intérêt du PIR pourrait être de prendre en compte l'influence de l'aspect physique du contenu des gélules. Cependant les classes PIR sont surtout représentatives de la présence d'amidon. Ceci rend le PIR moins pertinent pour ce type de gélules qui en contiennent presque toutes. L'influence de l'amidon est également problématique avec le Raman mais dans une moindre mesure car les pics des autres composés sont tout de même visibles. Il a donc été décidé de limiter l'utilisation de la spectroscopie PIR à la détection des contrefaçons ainsi qu'à l'analyse spectrale des composés.

L'étude de la composition chimique a été menée de manière à relever qualitativement les composés présents dans les gélules. Une quantification de la concentration en principe actif aurait pu être effectuée. Une analyse quantitative pourrait être pertinente dans la mesure où elle aiderait à la distinction en lots de production. Cependant, vu le peu de soin apporté par les contrefacteurs à la fabrication des gélules, cette stratégie paraît peu utile. La spectroscopie Raman, semi-quantitative, permet de plus par l'analyse spectrale d'observer de faibles différences dans les hauteurs de pic et donc dans les quantités utilisées.

L'analyse des gélules s'appuie également sur leurs caractéristiques physiques. Les paramètres retenus, l'aspect du contenu et de l'enveloppe ainsi que les masses moyennes, permettent d'étudier les lots de production. Les enveloppes des gélules sont analysées d'après quatre critères simples. Les masses des gélules sont également rapidement et facilement relevées. L'aspect du contenu est plus difficile à interpréter, néanmoins l'étude de reproductibilité a mené à des résultats acceptables.

Une étude jointe des caractéristiques physiques, ainsi qu'effectuée sur des cachets d'ecstasy [14], pourrait permettre une approche plus automatisée. D'autre part une nouvelle méthode statistique pour l'analyse des enveloppes des gélules X est actuellement en développement à l'Institut de Police Scientifique. Son objectif est de permettre une distinction rapide et automatisée entre les contrefaçons et les gélules authentiques. Dans un deuxième temps, les gélules contrefaites pourraient être classées selon l'aspect des enveloppes, avec des critères tels que leur couleur et leur texture.

Etude de l'emballage

L'analyse de l'emballage est basée sur un faible nombre de variables particulièrement simples et rapides à étudier. Elle est donc réalisable de manière décentralisée en temps réel. Différentes parties de l'emballage peuvent être photographiées sur le terrain, et certaines données comme les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration directement relevés sur l'emballage.

L'analyse de l'emballage est d'autant plus intéressante que des informations peuvent être fournies à différents niveaux de la production.

Les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration des blisters et des boîtes sont détectés par simple lecture et donc étudiables avec une méthode de reproductibilité remarquable. Le pouvoir discriminant de cette variable réside notamment dans les erreurs répétées par les producteurs.

Les numéros et codes-barres des boîtes et des notices sont également des données relevées à l'aide d'une méthode très reproductible. Le pouvoir discriminant de cette combinaison de variables réside à nouveau dans les incohérences répétées par les contrefacteurs plutôt que dans la fréquence des valeurs relevées.

Seuls deux types de lien ont pu être observés entre les logos des boîtes disponibles. Ceci pourrait suggérer que la variable est peu discriminante. Cependant, la pertinence des liens obtenus, basés sur des défauts très particuliers, permet de montrer qu'il s'agit d'une variable très intéressante.

D'autres caractéristiques auraient également pu être analysées afin de comparer le matériel utilisé par les producteurs. Le type d'imprimante pour les boîtes et les notices et le type d'embossage des blisters en sont deux exemples. Des analyses forensiques complémentaires permettraient ainsi de tester l'hypothèse que deux types de boîte différents ont des chances d'être fabriqués sur des machines différentes. Une mise en évidence de relations entre des boîtes et/ou des médicaments différents pourrait être effectuée. Cependant l'appareillage pour ces analyses n'étant pas disponible directement au laboratoire, l'utilisation de ces caractéristiques pour les cas futurs était compromise. A ces dernières variables ont donc été préférées celles proposées dans cette étude, suffisamment nombreuses et pertinentes pour révéler des liens entre les différents emballages.

D'autre part, deux types de boîte différents ont des chances d'être fabriqués sur des machines différentes, par exemple si celles-ci sont programmées par les producteurs de

manière à être peu modifiées. Des types de boîte différents utilisent des langues différentes et ne présentent pas la même disposition de données.

5.2.3 Discussion sur les liens obtenus

Liens chimiques

Des unités de production pharmaceutique différentes appartenant au même réseau reçoivent probablement les mêmes ordres et les adaptent suivant les composés à disposition. Cette proposition est soutenue l'observation des liens entre l'emballage de gélules de différentes unités de production pharmaceutique. Les deux saisies de gélules provenant des unités de production A et E en sont un exemple car elles sont liées par leur emballage et ont été effectuées la même année en Egypte pour la première et en Turquie pour la deuxième.

Des liens sont également observés entre saisies provenant de différentes unités grâce à la production de principe actif. Les différences observées peuvent être dues uniquement au fait qu'il s'agit de lots de production différents, et non d'unités de production différentes. Cependant cette distinction n'est pas faisable avec les données disponibles. Les emballages tendent de plus à relier des saisies dont la recette est assez différente. Il est donc plus probable qu'une unité de production donnée corresponde à une recette donnée et que des unités différentes coopèrent, par exemple pour l'utilisation de principe actif.

Des composés parfois très particuliers sont présents dans les gélules, supposées provenir d'unités de production différentes des autres saisies étudiées. Ceci est le cas de la saisie #1, dont les gélules sont constituées de sulfate de calcium et qui est cependant reliée aux autres saisies par la production de principe actif.

La composition chimique est parfois difficile à déterminer et certains composés utilisés restent inconnus. Ainsi les gélules des saisies #2 et #5 contiennent un composé inconnu qui est cependant minoritaire et de même profil en spectroscopies vibrationnelles et GC-MS. Le fait de ne pas pouvoir identifier ce composé n'est donc pas particulièrement gênant dans la mesure où les gélules sont tout de même considérées comme provenant de la même unité de production.

Les hypothèses posées au début de ce travail ont pu être testées dans un premier temps par rapport aux résultats de l'analyse chimique.

- La classe Raman, la liste de composés chimiques et les types d'aspect de contenu et d'enveloppes sont identiques pour les différents lots de production de gélules authentiques analysés. La masse des gélules authentiques se situe pour les six références dans la même gamme avec un RSD inférieur à 1%. Les gélules authentiques constituent donc bien un seul groupe de faible intravariabilité, ainsi que suggéré par la présence d'un contrôle qualité efficace.
- Les variables étudiées sur les gélules contrefaites présentent des valeurs différentes de celles des gélules authentiques. Les contrefaçons sont de cette manière facilement différenciables des gélules authentiques.
- Lors des analyses, il a pu être vérifié que la consistance et l'uniformité des gélules contrefaites étaient beaucoup moins bonnes que celles des produits authentiques. La diversité des recettes utilisées le suggèrent notamment.
- D'autre part, il est probable que les contrefacteurs gardent la même façon de produire ainsi que la même recette, du moins tant qu'ils parviennent à écouler les gélules. Le nombre de recettes est proposé comme étant égal au nombre de producteurs. Ces producteurs paraissent obéir aux ordres d'un même contrefacteur et modifier la recette suivant la disponibilité des composés chimiques.

Liens obtenus par l'étude de l'emballage

Les recettes chimiques semblent avoir été adaptées par les producteurs. De même une mise à jour des données et l'introduction d'erreurs sur les différentes pièces d'emballage ont également pu être constatées. Ainsi pour deux boîtes de saisies différentes possédant le même code-barres, l'une présentera par exemple des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration plus récents que l'autre.

Ces faits ont plusieurs conséquences. La première est que des liens existent mais la qualité de ces liens est difficile à attribuer. Il suffit en effet que les contrefacteurs changent tous les numéros des pièces d'emballage par des nouveaux pour qu'il devienne difficile de voir un lien quelconque avec une saisie antérieure.

La deuxième conséquence de cette diversité de caractéristiques est qu'une classification hiérarchique comme celle effectuée pour l'analyse chimique n'est pas réalisable. Il est par exemple fréquemment observé que des boîtes de saisies différentes se rejoignent sur certaines variables et diffèrent sur d'autres.

Les liens effectués avec les blisters, ceux réalisés avec les boîtes, et ceux attribués grâce aux notices peuvent cependant être interprétés séparément. Trois niveaux de liens sont alors définis, correspondant à trois types d'unités de production d'emballage.

L'étude des blisters est effectuée à partir des numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration relevés sur ceux-ci. Les liens ont été mis en valeur principalement lorsque des erreurs ont été reproduites. Ainsi deux blisters pour lesquels l'intervalle de temps entre la date de fabrication et la date d'expiration est nul alors qu'il devrait être de trois ans présentent un lien beaucoup plus évident et pertinent que deux blisters pour lesquels les dates ont un écart de trois ans et correspondent à celles du numéro de lot authentique.

Les numéros de lots et les dates peuvent cependant être facilement remis à jour par les contrefacteurs. Des données différentes entre les saisies n'excluent donc pas la présence de lien entre elles. Pour cela, l'association avec les autres variables peut permettre de révéler des liens insoupçonnés.

Les liens observés entre les boîtes sont légèrement plus complexes, dans la mesure où trois variables sont considérées. Des boîtes de saisies différentes peuvent par exemple présenter les mêmes valeurs pour une des variables, comme les numéros de lot et dates de fabrication et d'expiration, et se distinguer par une deuxième comme le logo de sécurité. Dans ces cas il sera admis que les producteurs des deux boîtes sont liés d'une manière ou d'une autre. Dans le cas où les valeurs de toutes les variables sont identiques entre deux boîtes, alors il sera proposé qu'elles proviennent du même lot de production. Cet événement ne s'est produit qu'une seule fois au cours de cette étude.

Pour d'autres saisies (#13 et #32), retrouvées à quatre ans d'intervalle en Egypte et sur internet, l'analyse du logo a permis de vérifier que les boîtes ne provenaient pas du même lot de production, mais avaient des caractéristiques très proches. L'une des boîtes a en effet probablement été copiée sur l'autre.

Les hypothèses de travail ont ensuite pu être testées relativement aux résultats de l'étude de l'emballage.

- De nombreux types d'emballage sont utilisés pour les médicaments authentiques. Entre ces types, certaines caractéristiques changent, comme l'aspect général de la boîte. D'autre part, les numéros de boîte et de notice utilisés sont différents pour chaque nouveau numéro de lot et seul le logo de la boîte reste immuable. Cependant à

chaque numéro de lot correspond uniquement une date de fabrication, une date d'expiration, un type de boîte et de notice, un numéro et un code-barres de boîte et de notice. L'intravariabilité des emballages authentiques pour un même lot de production est donc faible.

- La présence de valeurs identiques entre saisies pour une des variables de l'emballage est pertinente car basée dans la majorité des cas sur la reproduction d'erreurs. Seuls les types de boîtes et de notices sont assez peu pertinents pour l'identification de liens entre les saisies. Ces dernières informations sont donc retenues uniquement pour la compréhension de la chaîne de production et de distribution.
- Des erreurs sont souvent effectuées par les contrefacteurs, comme par exemple des incompatibilités entre les numéros. L'étude de la qualité des contrefacteurs suggère une facilité à détecter les emballages contrefaits des emballages originaux.
- Un mélange de données peut être observé sur les emballages contrefaits, qui ne correspond pas nécessairement à un type de boîte ou de notice, ou à un numéro de lot particulier. La diversité des caractéristiques des emballages contrefaits est bien supérieure à celle des produits authentiques.

La standardisation des procédés de fabrication de l'emballage permet de plus de définir facilement des liens entre emballages contrefaits.

5.3 Recommandations et perspectives

L'étude d'un produit Roche contrefait a montré la richesse de l'information contenue par ce témoin direct de l'action criminelle et ce malgré le peu de spécimens disponibles pour analyse. A partir des constats effectués, un changement de stratégie reposant sur un ensemble de recommandations, de possibles recherches futures et de limitations à éviter, est alors conseillé, ainsi que la démarche à adopter lors de la détection d'un nouveau cas.

Recommandations

Nouvelle stratégie

Un procédé reposant sur une nouvelle stratégie est proposé sur la Figure 53. L'objectif de ce changement est d'orienter rapidement vers un phénomène détecté au préalable, montrer son étendue et permettre à l'entreprise et aux investigateurs d'obtenir des indicateurs pour agir dès qu'un nouveau cas de contrefaçon est identifié.

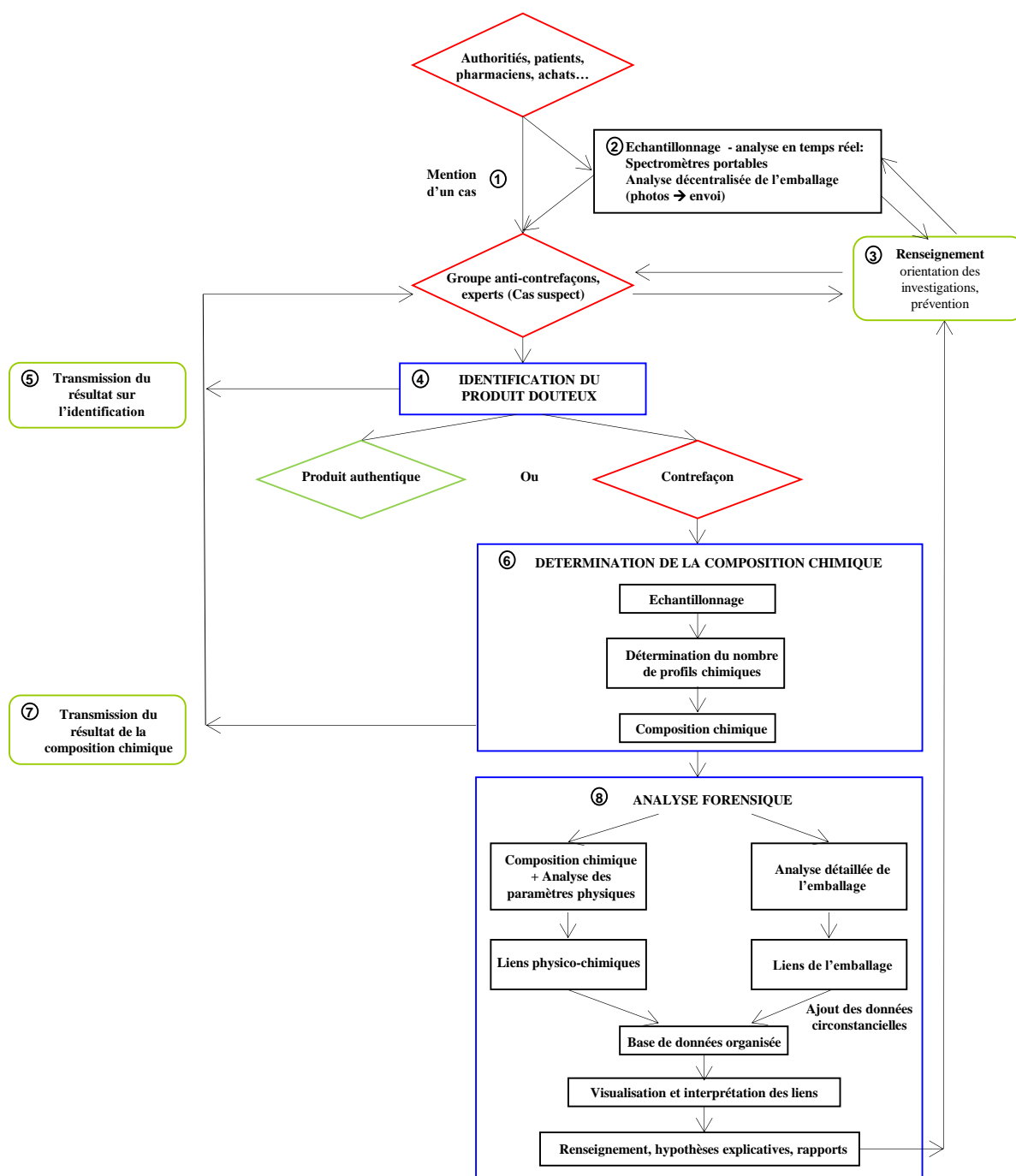


Figure 53 : Nouveau schéma de stratégie proposé pour l'analyse des suspicions de contrefaçons

Dès la mention du cas au groupe anti-contrefaçon (Figure 53, (1)), une analyse décentralisée de l'emballage et des médicaments douteux peut être opérée (2). Intégré à l'étape décisionnelle, le renseignement obtenu à ce stade (3) grâce aux saisies antérieures et aux informations reçues sur le nouveau cas permet déjà d'orienter les analyses et la stratégie à adopter, par exemple par des achats ciblés. Ensuite une identification centralisée du produit

douteux à la maison mère (4), notamment pour confirmer les résultats obtenus sur le terrain, est effectuée, et les résultats sur l'authentification (5) transmis le plus rapidement possible. Si une contrefaçon est détectée, l'analyse de la composition chimique (6), la transmission de cette information (7) et l'analyse forensique des médicaments et emballages contrefaits (8) s'intègrent quasi-simultanément et permettent ainsi de compléter les renseignements obtenus sur le cas (3).

Authentification

- L'évaluation des fautes communément commises par les contrefacteurs a montré que de simples relevés suffisaient la plupart du temps à évaluer très rapidement s'il s'agissait de contrefaçons. Certains paramètres, par exemple l'ordre du numéro de lot et des dates sur le blister, doivent être contrôlés en laboratoire à l'aide de références. D'autres peuvent être étudiés à distance sur le terrain, comme la comparaison entre le code-barres et le numéro de boîte ou de notices. Ainsi une analyse décentralisée peut aisément être mise en place, par exemple grâce à des applications ou des check-lists (Figure 53, (2)). Ces contrôles permettraient d'avoir une première idée de l'authenticité du produit. Les données relevées sur les emballages ou des photographies pourraient également être communiquées en temps réel à la maison mère dans le but de confronter les données à l'ensemble de la banque de données constituée. Enfin un troisième type de données peut être évalué par les patients eux-mêmes. Sans dévoiler trop d'informations, certains indices peuvent être apposés sur l'emballage de manière à rendre les patients vigilants. Il peut s'agir par exemple de vérifier la présence de toutes les pièces d'emballage, l'aspect des gélules en termes de possibles endommagements ou la présence de poudre sur l'extérieur des gélules.

- Une priorité dans l'ordre des analyses peut d'autre part être définie. Ainsi les contrôles à effectuer sur l'emballage, par priorité, sont les suivants:

- Les dates de fabrication et d'expiration sur l'emballage doivent correspondre à celles du numéro de lot authentique si celui-ci existe.
- Les numéros de lot des boîtes doivent être les mêmes que ceux présents sur les blisters (ou les flacons) contenus dans ces boîtes.
- Les médicaments doivent avoir été vendus avec tous les éléments d'emballage nécessaires.
- L'écart de temps entre la date de fabrication et la date d'expiration doit être le même que pour les produits authentiques.

- Le logo de sécurité imprimé sur les boîtes ne doit pas présenter de défaut et doit être identique à celui des boîtes authentiques.
- Le type d'emballage utilisé doit avoir été produit pour le numéro de lot considéré.
- Les autres paramètres sont ensuite à contrôler de manière centralisée à la maison mère pour confirmation du cas de contrefaçon.

- En parallèle de l'analyse de l'emballage, de simples observations des paramètres physiques des médicaments permettent de voir rapidement si ces derniers sont contrefaits. Ceux-ci dépendent du type de médicament concerné. Dans le cas des gélules, les observations à effectuer en priorité sont les suivantes:

- Les gélules doivent contenir le même type de poudre ou de granules que les gélules authentiques.
- La masse des gélules doit être identique à celle des gélules authentiques (à l'écart type près).
- Les gélules ne doivent pas être endommagées ni contenir de poudre sur leur enveloppe.
- La couleur des gélules doit être la même que celle des gélules authentiques et les inscriptions sur celles-ci doivent être identiques (nom du produit et nom du fabricant).
- Ensuite l'authenticité des médicaments peut être contrôlée rapidement et de manière décentralisée sur le terrain grâce à des spectromètres portables. L'envoi d'échantillons depuis certaines zones géographiques est en effet parfois très long, notamment dans le cas de produits contrôlés.
- Les médicaments doivent finalement être envoyés pour analyse à la maison mère pour confirmation du cas et détermination de la composition chimique.

Prévention

- Une prévention axée sur la sécurité s'impose afin d'attirer l'attention et d'alerter des patients sur l'observation de certains des paramètres décrits, éventuellement en comparant avec d'autres médicaments achetés précédemment, par exemple à travers des instructions imprimées sur l'emballage (notice d'utilisation etc.). Certains paramètres invisibles du public (et donc idéalement des contrefacteurs) pourraient ensuite être contrôlés par le fabricant dans une analyse centralisée à la maison mère.

Il serait également intéressant d'insérer des avertissements à la fin des spots publicitaires sur les produits afin d'informer les consommateurs et les professionnels de la santé sur les dangers de la contrefaçon et la méfiance à avoir à l'égard de produits d'apparence douteuse. Il faudrait alors également expliquer la nécessité de reporter tout produit douteux au fabricant, avec le maximum d'information et de produit restant.

- Les erreurs commises par les contrefacteurs sont majoritairement dues au fait que ceux-ci n'ont pas le temps de suivre les changements opérés par le fabricant ni de comprendre réellement le système logistique, notamment au niveau de la fabrication de l'emballage. Des incohérences sont donc observables qui permettent de détecter facilement les contrefaçons. Il est donc nécessaire pour le fabricant de continuer à changer de manière systématique et documentée les modèles utilisés, à condition que les analystes aient accès aux données, de manière à pouvoir conclure rapidement et avec certitude sur l'authenticité du produit.

Interventions possibles

- Chaque nouveau cas de contrefaçon nourrit la banque de données initialisée avec les informations chimiques, d'emballage et de saisie (Figure 53, (8)). Le renseignement retiré permet de comprendre le phénomène sur le plan stratégique et opérationnel. Des hypothèses explicatives sur le marché étudié et sur des liens potentiels entre le nouveau cas de contrefaçon et des saisies antérieures sont alors formulées.

Une banque de données à jour permet d'envisager de positionner de nouvelles contrefaçons dans un trafic. La composition pourrait également être prédite, permettant ainsi d'accélérer le processus d'analyse. L'analyse effectuée par la suite avec les produits contrefaits disponibles devrait ainsi conforter la perception du phénomène ou donner des informations supplémentaires comme l'arrivée d'un nouveau lot de production de contrefaçons sur le marché.

La détection d'un nouveau lot de production contrefait devrait déclencher des achats massifs dans la région de saisie, de manière à pouvoir mieux cerner la nouvelle production, en qualité et en localisation. Il serait également utile d'améliorer le processus de détection et la transmission des saisies au laboratoire. Grâce aux données de l'emballage et aux informations de saisie, une estimation de la date de production pourrait également être proposée.

L'analyse de contrefaçons d'un nouveau cas provenant d'une production déjà existante peut confirmer les propositions effectuées sur le trafic existant et permettre de mieux localiser la région où intervenir.

- La sibutramine, principe actif détecté dans plusieurs contrefaçons du produit X, est un produit illégal dans une majorité de pays. La localisation des usines produisant de la sibutramine donnerait des indices sur l'origine géographique possible de la production de ces contrefaçons. Le suivi de la vente de sibutramine pourrait mener à des clients achetant massivement la sibutramine dans le but de produire des contrefaçons.

- Etant donnée la taille importante de certains lots de production, les excipients sont probablement achetés de manière massive par les contrefacteurs. Un suivi de l'achat des excipients sur le marché, par exemple de la taurine, excipient peu commun, pourrait être effectué. L'apparition d'un nouveau lot de production contrefait sur le marché pourrait alors être reliée à un achat massif de composés, même communs, et permettrait de déterminer des régions de production cibles où intervenir.

- Les clients achetant la sibutramine et les excipients sont probablement en contact avec les producteurs de gélules. Les producteurs du réseau étudié semblent également utiliser du matériel industriel. Les informations découlant du suivi des matières premières pourraient alors être reliées au suivi de l'achat de machines permettant de produire ces gélules.

- Les saisies étudiées permettent d'aboutir à la conclusion que la fabrication de l'emballage a été majoritairement effectuée au Moyen Orient. La surveillance de l'achat du type de machines nécessaire à la production de l'emballage, notamment dans cette région, pourrait être utile afin de cibler les régions de production de l'emballage.

- Des acteurs-clefs ont pu être localisés au Moyen-Orient au niveau de la vente et de la distribution des produits X contrefaits. Plusieurs contrefaçons du réseau étudié ont été saisies dans des pharmacies situées dans la ville d'Hurghada. Ceci suggère que la même province, voire la même ville, a pu être visée par les contrefacteurs pour la vente de leurs produits. L'hypothèse alternative est que les contrefacteurs auraient inondé le marché égyptien et que les contrefaçons n'auraient été détectées - car achetées - qu'à Hurghada.

L'analyse géographique a montré que les contrefacteurs semblaient viser les touristes, ce qui permet de cerner un profil de consommation et suggère un choix stratégique de la part des contrefacteurs pour l'écoulement de leurs produits. La première hypothèse est privilégiée.

Ainsi une action pourrait être menée contre les contrefacteurs à Hurghada, comme un achat massif de produits dans les pharmacies autour du périmètre de pharmacies touchées.

Le fait que les patients aient acheté leurs médicaments sur leur lieu de vacances suggère également qu'ils auraient pu être attirés par des publicités. Une autre action possible serait donc d'étudier si d'éventuelles publicités auraient été effectuées sur place, par exemple dans les pharmacies ou les hôtels, ou auraient été diffusées sur des sites internet.

Enfin une autre intervention possible à Hurghada serait le renforcement et la surveillance du système de livraison des médicaments dans les pharmacies.

La position d'Hurghada, port sur la mer rouge, est stratégiquement intéressante pour les contrefacteurs. L'arrivée de médicaments par voie maritime dans cette région pourrait ainsi être surveillée afin d'intercepter les médicaments douteux, par exemple sans emballage et en provenance d'Asie.

- L'analyse géographico-temporelle suggère cependant que les contrefacteurs ont probablement changé de stratégie, se sont déplacés, et qu'il y a eu redéploiement et réorganisation dans une autre région qu'Hurghada. Il est même possible que le phénomène se soit complètement ré-orienté avec la baisse du tourisme en Egypte depuis la chute du régime. L'hypothèse proposée, basée sur les dernières saisies effectuées, est que les contrefacteurs utilisent désormais majoritairement internet comme moyen de vente des contrefaçons de produit X. Une action à mener serait par exemple d'effectuer des achats massifs ciblés de produits X ou d'améliorer le processus de détection non seulement dans la région d'Hurghada, mais désormais également sur internet (voir "recherches futures").

Recherches futures

- Un contrôle de l'emballage et de l'aspect physique des médicaments douteux est relativement simple à décentraliser. Cependant, l'analyse du contenu chimique doit être centralisée à la maison mère. Or, l'envoi des médicaments s'avère particulièrement difficile depuis certains pays, notamment à cause de problèmes législatifs. Une harmonisation des méthodes pourrait alors être mise en place avec certaines filiales de l'entreprise. De cette manière, la collaboration permettrait d'effectuer une analyse rapide à la maison mère ou dans un laboratoire proche du lieu de saisie.

- Des comparateurs de documents pourraient être testés afin de repérer plus facilement et plus rapidement les différences entre documents douteux et documents authentiques (par exemple pour les notices d'utilisation), d'une part et les ressemblances entre contrefaçons, d'autre part.

- Il serait intéressant de rechercher sur quels types d'appareils les emballages contrefaits étudiés ont été produits, par exemple grâce aux fabricants des machines vendues dans le commerce. Ainsi les emballages pourraient être reliés non seulement par leurs inscriptions mais également par leurs caractéristiques physiques. Des contrefaçons de produits différents seraient alors plus faciles à relier. Une comparaison des encres des inscriptions par imagerie pourrait également permettre de comparer les emballages par un élément supplémentaire relatif aux composés chimiques utilisés.

Il arrive souvent que des contrefaçons de médicaments de différentes marques soient saisies au même endroit. Certaines données, comme le type d'emballage et l'encre utilisés, pourraient alors être mises en commun afin de tester l'hypothèse d'une production d'origine commune.

- Afin de pouvoir se prononcer plus facilement, plus rapidement, et de manière plus objective sur l'existence de liens entre saisies considérées, une approche basée sur le théorème de Bayes (annexe 11) pourrait être envisagée. Ceci nécessiterait cependant de pouvoir étudier des saisies dont l'origine commune est connue. Cette approche probabiliste est couramment utilisée en science forensique pour les analyses d'ADN [15] et d'empreintes digitales [16]. Une application utilisant par exemple un arbre décisionnel lors de l'analyse de chaque nouveau cas détecté pourrait être le sujet d'un nouveau projet.

- Internet est devenu l'un des modes de communication et de distribution privilégiés des contrefacteurs, comme les résultats l'ont montré pour la contrefaçon du produit X. Un nouveau projet concerne le ciblage par le renseignement par le biais de l'étude de pharmacies en ligne. Des achats-tests ciblés seront suivis d'analyses. Le renseignement provenant des sites internet eux-mêmes ainsi que des données analytiques des contrefaçons vendues sur ces sites devrait alors permettre de mieux cerner les trafics existants ou émergents.

Limitations

- Le nombre de saisies et de contrefaçons disponibles par saisie est généralement faible. Avec davantage de matériel, les analyses seraient plus représentatives des réseaux étudiés et les hypothèses proposées plus faciles à tester.

Les organismes publics sont parfois informés sur la découverte d'un cas au détriment du fabricant. Il serait donc également intéressant d'instaurer ou systématiser une coopération afin que plus de saisies et donc plus de données puissent être connues et utilisées pour le renseignement et que la lutte contre le phénomène soit plus pointue.

- Peu de médicaments sont généralement envoyés pour analyse, même lorsqu'une grande quantité a été saisie. Un échantillonnage devrait être effectué sur le lieu de saisie de manière à ce que les produits analysés soient représentatifs de celle-ci et que d'éventuelles saisies multiprofils puissent être détectées.

- Jusqu'à présent beaucoup de contrefaçons étaient détruites peu de temps après leur analyse. Celles-ci devront au contraire être conservées, premièrement car elles peuvent être comparées avec de futurs cas, et deuxièmement car elles pourront être nécessaires si des investigations plus poussées sont effectuées ou pour étayer des poursuites judiciaires.

6 Conclusion

La contrefaçon de médicaments est un phénomène criminel contre lequel la recherche bute depuis de nombreuses années. La lutte a jusqu'à présent avancé lentement et sur des prémisses trop longtemps axées sur des investigations locales traditionnelles et réactives. Les moyens utilisés se limitent majoritairement au déploiement de mesures de protection de produits authentiques et au développement de nouvelles méthodes analytiques permettant de distinguer les contrefaçons des produits authentiques. Le crime organisé est souvent perçu après coup grâce à d'occasionnels démantèlements de trafics et n'est pas identifié sur des cas spécifiques.

La recherche effectuée ici sur une quantité de spécimens très limitée apporte pourtant un éclairage pratiquement sans équivoque. Il s'agit d'un phénomène commercial mondialisé, organisé, qui constitue peut-être la filière du crime organisé la plus florissante car les risques encourus par les criminels sont négligeables. Cette perception n'est peut-être pas nouvelle, mais ici il s'agit d'une démonstration matérielle. Le travail présenté est original en ce qu'il permet de percevoir une organisation criminelle pour un produit contrefait, alors que celle-ci est toujours active. Il ne s'agit pas d'une constatation *a posteriori*, même si le nombre de saisies analysées est extrêmement limité. L'étude montre la puissance des indicateurs que de telles analyses offrent aux organes chargés de la lutte contre le phénomène de contrefaçon. L'intensification ou, tout au moins, la systématisation de ces analyses avec chaque saisie opérée s'impose. La démonstration de l'organisation criminelle reste cependant à faire et pourrait se consolider par des achats ciblés et une surveillance des marchés à risque.

Les données de type analytique fournissent des informations de qualité directe provenant de la source même de l'activité criminelle. Les produits contrefaits constituent en effet la seule trace, le seul vestige exploitable du crime. Leur analyse permet d'apporter des informations pertinentes et fortes constituant une part du renseignement qui doit conduire l'action contre la contrefaçon de médicaments.

L'hypothèse principale de ce travail était celle d'un réseau dirigeant le trafic avec un contrefacteur principal et un ou plusieurs producteurs. Grâce à quelques indicateurs pertinents provenant de méthodes analytiques simples et rapides, de nombreux liens ont pu être décelés entre les saisies étudiées à plusieurs niveaux de la production des médicaments contrefaits et de leur emballage. Initialisée avec les produits étudiés, une banque de données a été construite de manière à être révisable et généralisable à d'autres types de produits avec un minimum de modifications. L'hypothèse d'un réseau principal constitué d'un contrefacteur et de plusieurs

producteurs a pu être vérifiée par un nombre important d'éléments pertinents. L'étude des liens avec les informations circonstancielle a permis dans un deuxième temps de fournir des informations sur le fonctionnement de la chaîne de production et de distribution du trafic étudié. Les résultats ont montré qu'il s'agissait d'une organisation criminelle produisant à une échelle industrielle depuis plus de huit ans. Des propositions explicatives ont été avancées, dont les détails pourront être précisés en présence de nouveaux éléments.

De récentes saisies ont d'autre part pu être testées sur la méthode de profilage développée. Des liens avec le réseau ont pu être montrés, ce qui suggère que cette organisation criminelle est toujours en activité et ce qui souligne l'échec des investigations traditionnelles. La méthode présentée a également pu être appliquée avec succès à d'autres produits contrefaits.

Les paramètres permettant la détection, la classification et l'observation de liens entre les saisies ont pu être déterminés. Le modèle de renseignement proposé, consistant en une nouvelle stratégie basée sur des données analytiques, permet d'envisager des mesures concrètes. Le partage d'informations avec les patients ainsi que certaines mesures logistiques pour la gestion des emballages permettraient dans un premier temps d'améliorer la prévention. La détection par les analyses de nouveaux lots de production arrivant sur le marché, le suivi des produits et des équipements industriels utilisés par les contrefacteurs conduiraient ensuite à des achats ciblés sur le terrain et sur internet et à la surveillance des zones les plus touchées. Sur le plan de l'industrie concernée, des recommandations ont ainsi pu être faites sur l'usage des données récoltées, les mesures opérationnelles possibles et la consolidation des données que le laboratoire peut fournir. La structure et l'organisation des données, dans une perspective de renseignement et d'analyse criminelle, offre un moyen de connaissance redoutable pour percevoir et lutter contre un phénomène difficile à éradiquer à cause de son élasticité et de sa mouvance qui se moque des frontières. La mise en place de moyens efficaces permet d'envisager des moyens d'action adaptés au phénomène, mais surtout nécessite un suivi et une systématique qui n'est pas nécessairement lourde à mettre en place par rapport aux moyens d'enquête déployés jusqu'ici.

7 Références bibliographiques

1. SafeMedicines, *Partnership for Safe Medicines Applauds Google's Updated U.S. Pharmaceutical Advertising Policy*. Partnership for Safe Medicines, 2010. <http://www.safemedicines.org/2010/02/partnership-for-safe-medicines-applauds-googles-updated-us-pharmaceutical-advertising-policy.html> (Accessed 25 June 2012).
2. IMPACT, *Counterfeit Drugs Kill!* WHO brochure, 2008. <http://www.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf> (Accessed 25 June 2012).
3. European Union, E.U., *Council Regulation (EC)*. Official Journal of the European Union, 2003. 1383/2003(Art. 2): p. 196-198.
4. Mackey, T.K., Liang, B.A., *The Global Counterfeit Drug Trade: Patient Safety and Public Health Risks*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011: p. 1-9.
5. Shepherd, M., *Beef Up International Cooperation on Counterfeits*. Nature Medicine, 2010. **16**(4): p. 366.
6. EAASM, *European Patient Safety and Parallel Pharmaceutical Trade - A Potential Public Health Disaster?* EAASM report, 2009. http://www.eaasm.eu/Counterfeit_medicines (Accessed 28 December 2012).
7. Vanderdonck, F., *Counterfeit Medicines: a Threat to Public Health and Safety*. Louvain médical, 2007. 126: p. 138-143.
8. OECD, *The Economic Impact of Counterfeiting and Piracy*. Industry, Services & Trade, 2008. 2008(10, ISBN 978-92-64-04551-4): p. 1-399.
9. Seiter, A., *Health and Economic Consequences of Counterfeit Drugs*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2009. 85(6): p. 576-578.
10. Roudaut, M.R., *Contrefaçon: un crime invisible*. Cahier de la Sécurité, 2011. january - march 2011(15): p. 25-35.
11. Primo-Carpenter, J., McGinnis, M., *Matrix of Drug Quality Reports on USAID-assisted Countries by the USP Drug Quality and Information Program*. The USP Convention Inc., Rockville, 2009.
12. Attaran, A., Bate, R., Kendall, M., *Why and How to Make an International Crime of Medicine Counterfeiting*. Journal of International Criminal Justice, 2011. 9: p. 325-354.
13. Liang, B.A., *Fade to Black: Importation and Counterfeit Drugs*. American Journal of Law & Medicine, 2006. **32**(2006): p. 279-323.
14. Berman, B., Swani, K., *Managing Product Safety of Imported Chinese Goods*. Business Horizons, 2010. **53**(1): p. 39-48.
15. Harris, J., Stevens, P., Morris, J., *Keeping It Real. Combating the Spread of Fake Drugs in Poor Countries*. International Policy Network, 2009. <http://www.africanliberty.org/pdf/Keepingitreal.pdf> (Accessed 25 June 2012).
16. UNODC, *The Globalization of Crime - A Transnational Organized Crime Threat Assessment*. United Nations Office on Drugs and Crime, 2010.
17. WHO, *Substandard and Counterfeit Medicines*. WHO fact sheet, 2003. November 2003(275).
18. Dasgupta, S., *Death for 6 Chinese Traders Faking 'Made in India' Tags*. The Times of India, 2009. <http://timesofindia.indiatimes.com/world/china/China-gives-death-penalty-to-6-traders-for-selling-fake-drugs-in-Nigeria-using-Made-in-India-labels/articleshow/5323814.cms> (Accessed 30 March 2011).

19. Reynolds, L., McKee, M., *Organized Crime and the Efforts to Combat it: a Concern for Public Health*. Globalization and Health, 2010. 6(21).
20. Code Pénal Suisse, C.P.S., Art. 260ter: *Organisation criminelle*. Code Pénal Suisse, 2010.
21. Commission of the European Communities, E.U., *Customs response to latest trends in Counterfeiting and piracy*. Communication from the commission to the council, the European parliament and the european economic and social Committee, 2005. COM(2005) 479 final: p. 1-22.
22. Union des Fabricants, U.F., *Counterfeiting and Organised Crime Report - 2nd edition*. Rapport de l' Union des Fabricants, 2004: p. 1-25.
23. Newton, P.N., Green, M.D., Fernández, F.M., *Impact of Poor-quality Medicines in the 'Developing' World*. Trends in Pharmacological Sciences, 2010. 31(3-3): p. 99-101.
24. Interpol, *Intellectual Property Rights (IPR) Programme*. 2010. <http://www.interpol.int/public/financialcrime/intellectualproperty/default.asp> (Accessed 25 June 2012).
25. Hyeans, A., *La contrefaçon dans le monde: entre dangers, profits et perspectives*. Cahier de la Sécurité, 2011. january - march 2011(15): p. 36-45.
26. IACC, *White Paper: the Negative Consequences of International Intellectual Property Theft: Economic Harm, Threats to the Public Health and Safety, and Links to Organized Crime and Terrorist Organizations*. International Anticounterfeiting Coalition, Inc., 2005. [http://counterfeiting.unicri.it/docs/International%20AntiCounterfeiting%20Coalition.White%20Paper.pdf\(Washington\)](http://counterfeiting.unicri.it/docs/International%20AntiCounterfeiting%20Coalition.White%20Paper.pdf(Washington)) (Accessed 28 December 2012).
27. Costa, A.M., *The Economics of Crime: a Discipline to Be Invented and a Nobel Prize to Be Awarded*. Journal of Policy Modeling, 2010. 32(2010): p. 648-661.
28. Rudolf, M., Bernstein, I., *Counterfeit Drugs*. The New England Journal of Medicine, 2009. 350(14): p. 1384-1386.
29. SafeMedicines, *Nigeria Using SMS to Thwart Counterfeit Drugs*. Partnership for Safe Medicines, 2010. <http://www.safemedicines.org/2010/03/nigeria-using-sms-to-thwart-counterfeit-drugs.html> (Accessed 25 June 2012).
30. ISO, *ISO 12931:2012 - Critères de Performance des Solutions d'Authentification Utilisées pour Combattre la Contrefaçon des Biens Matériels*. 2012. http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=52210 (Accessed 29 November 2012).
31. Deisingh, K.A., *Pharmaceutical Counterfeiting*. The Analyst, 2005. 130: p. 271-279.
32. Fernandez, F.M., Green, M.D., Newton, P. N., *Prevalence and Detection of Counterfeit Pharmaceuticals: A Mini Review*. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2008. 47(3): p. 585-590.
33. Gaudio, M.C., Di Maggio, A., Antoniella, E., Valvo, L., Bertocchi, P., Manna, L., Bartolomei, M., Alimonti, S., Rodomonte, A. L., *An LC Method for the Simultaneous Screening of Some Common Counterfeit and Sub-standard Antibiotics: Validation and Uncertainty Estimation*. J. of Pharma. and Biom. Anal., 2008. 48(2): p. 303-309.
34. Nyadong, L., Hohenstein, E.G., Johnson, K., Sherrill, C. D., Green, M.D., Fernandez, F.M., *Desorption Electrospray Ionization Reactions Between Host Crown Ethers and the Influenza Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir for the Rapid Screening of Tamiflu®*. Analyst, 2008. 133(11): p. 1513 - 1522.
35. Dowell, F.E., Maghirang, E. B., Fernandez, F. M., Newton, P.N., Green, M. D., *Detecting Counterfeit Antimalarial Tablets by Near-infrared Spectroscopy*. J. of Pharma. and Biom. Anal., 2008. 48(3): p. 1011-1014.

36. De Veij, M., Deneckere, A., Vandenabeele, P., de Kaste, D. and L. Moens, *Detection of Counterfeit Viagra® with Raman Spectroscopy*. J. of Pharma. and Biom. Anal., 2008. 46(2): p. 303-309.
37. Roggo, Y., Degardin, K., Margot, P., *Identification of Pharmaceutical Tablets by Raman Spectroscopy and Chemometrics*. Talanta, 2010. 81(3): p. 988-995.
38. Ricci, C., Nyadong, L., Yang, F., Fernandez, F.M., Brown, C.D., Newton, P.N., Kazarian, S.G., *Assessment of Hand-held Raman Instrumentation for in Situ Screening for Potentially Counterfeit Artesunate Antimalarial Tablets by FT-Raman Spectroscopy and Direct Ionization mass spectrometry*. Anal. Chim. Acta, 2008. 623(2): p. 178-186.
39. Dégardin, K., Roggo, Y., Margot, P., *Evaluation de Spectromètres Portables Raman, Infrarouge et Proche Infrarouge pour la Détection de Contrefaçons de Médicaments*. Spectra Analyse, 2010. 276: p. 46-52.
40. Samms, W.C., Jiang, Y.J., Dixon, M.D., Houck, S.S., Mozayani, M., *Analysis of Alprazolam by DART-TOF Mass Spectrometry in Counterfeit and Routine Drug Identification Cases*. Journal of Forensic Science, 2011. 56(4): p. 993-998.
41. Ricci, C., Eliasson, C., Macleod, N., Newton, P., Matousek, P., Kazarian, S., *Characterization of Genuine and Fake Artesunate Anti-malarial Tablets Using Fourier Transform Infrared Imaging and Spatially Offset Raman Spectroscopy Through Blister Packs*. Anal. and Bioana. Chem., 2007. 389(5): p. 1525-1532.
42. Marini, R.D., Rozet, E., Montes, M. L. A., Rohrbasser, C., Roht, S., Rhème, D., Bonnabry, P., Schappler, J., Veuthey, J. L., Hubert, Ph, Rudaz, S., *Reliable Low Cost Capillary Electrophoresis Device for Drug Quality Control and Counterfeit Medicines*. J. of Pharma. and Biom. Ana., 2010. 53(5): p. 1278-1287.
43. Lopes, M.B., Wolff, J.C., Bioucas-Dias, J.M., Figueiredo, M.A.T., *Determination of the Composition of Counterfeit Heptodin(TM) Tablets by Near Infrared Chemical Imaging and Classical Least Squares Estimation*. Anal. Chim. Acta, 2009. 641(1-2): p. 46-51.
44. Newton, P.N., Fernandez, F.M., Plançon, A., Mildenhall, D.C., Green, M.D., Ziyong, L., Christophel, E.M., Phanouvong, S., Howells, S., McIntosh, E., Laurin, P., Blum, N., Hampton, C.Y., Faure, K., Nyadong, L., Soong, C. W. R., Santoso, B., Zhiguang, W., Newton, J., Palmer, K., *A Collaborative Epidemiological Investigation into the Criminal Fake Artesunate Trade in South East Asia*. PLoS Medicine, 2008. 5(2): p. 209-219.
45. Been, F., Roggo, Y., Dégardin, K., Esseiva, P., Margot, P., *Profiling of Counterfeit Medicines by Vibrational Spectroscopy*. Forensic Science International, 2011. 211(2011): p. 83-100.
46. Ioset, S., Esseiva, P., Ribaux, O., Weyermann, C., Anglada, F., Locicero, S., Hayoz, P., Baer, I., Gasté, L., Terrettaz-Zufferey, A.-L., Delaporte, C., Margot, P. , *Establishment of an Operational System for Drug Profiling: A Swiss Experience*. Bulletin on Narcotics, 2007. 57(1-2): p. 121-147.
47. Reynolds, D., *Manipulating Perceived Risk to Deter and Disrupt Counterfeiters*. Journal of Financial Crime, 2011. 18(1): p. 105-118.
48. Dégardin, K., *Detection and analysis of medicine counterfeits in a forensic perspective*. PhD intermediate report, University of Lausanne, 2010.
49. Dégardin, K., Roggo, Y., Margot, P., *Understanding and Fighting the Medicine Counterfeit Market*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013. In Press (Invited Reviews 2013 Special Issue).
50. Dégardin, K., Roggo, Y., Fischer, A., Margot, P., *Investigation of suspected counterfeit pharmaceuticals : test strategy and analytical techniques*. Identification

- and Analysis of Counterfeit and Substandard Pharmaceuticals, 2011. In press(ILM Publications).
51. Dégardin, K., Roggo, Y., Been, F., Margot, P., *Detection and chemical profiling of medicine counterfeits by Raman spectroscopy and chemometrics*. *Analytica Chimica Acta*, 2011. 705(1-2): p. 334-341.
 52. Dégardin, K., Roggo, Y., Margot, P., Been, F., *Detection, Determination of Chemical Composition and Chemical Profiling of Counterfeit Medicines by Raman Spectroscopy*. *European Pharmaceutical Review*, 2011. 2011(5): p. 22-29.
 53. Ratcliffe, J.H., *Intelligence-led Policing, Trends & Issues in Crime and Criminal Justice*. Australian Institute of Criminology, 2003. 248: p. 1-6.
 54. Ribaux, O., Margot, P., *Case-based Reasoning in Criminal Intelligence Using Forensic Case Data*. *Science & Justice*, 2003. 43(3): p. 135-143.
 55. Margot, P., *Science Forensique Générale IA et IB*. Ecole des Sciences Criminelles, Université de Lausanne, Suisse, 2009.
 56. Guéniat, O., Esseiva, P., *Chapitre 9: Gestion et Interprétation des Liens Chimiques. Le Profilage de l'Héroïne et de la Cocaïne. Une Méthodologie Moderne de Lutte contre le Trafic Illicite*, 2005(ISBN 2-88074-532-2): p. 291-361.
 57. George, P., *Analyse Criminelle: Recherche d'une Logique Derrière la Criminalité*. Politeia, 1996. 1(1996): p. 19-25.
 58. Egger, A., S., *A Working Definition of Serial Murder and the Reduction of Linkage Blindness*. *Journal of Police Science and Administration* 1984. 12(3): p. 348-357.
 59. United Nations Office on Drugs and Crime, U.N.O.D.C., *Guidelines on Representative Drug Sampling based on ENFSI*. UNODC guideline, 2009. http://www.unodc.org/documents/scientific/Drug_Sampling.pdf (Accessed 25 June 2012).
 60. Locard, E., *L'enquête criminelle et les méthodes scientifiques*. 1920. E. Flammarion, 1920.
 61. Ribaux, O., Walsh, S.J., Margot, P., *The Contribution of Forensic Science to Crime Analysis and Investigation: Forensic Intelligence*. *Forensic Science International*, 2006. 156(2006): p. 171-181.
 62. Radhakrishna, T., Lakshmi Narayana, C., Sreenivas Rao, D., Vyas, K., Om Reddy, G., *LC Method for the Determination of Assay and Purity of Sibutramine Hydrochloride and its Enantiomers by Chiral Chromatography*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2000. 22(4): p. 627-639.
 63. Venhuis, B.J., Vredendregt, M.V., Kaun, N., Maurin, J.K., Fijalek, Z., de Kaste, D., *The Identification of Rimonabant Polymorphs, Sibutramine and Analogues of Both in Counterfeit Acomplia Bought on the Internet*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2010. 54(2011): p. 21-26.
 64. Zou, P., Sze-Yin Oh, S., Kiang, K.-H., Low, M.-Y., Bloodworth, B.C., *Letter to the Editor-Sibutramine* *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2007. 21: p. 614-618.
 65. Esseiva, P., *Chimiométrie: Courbe ROC*. Ecole des Sciences Criminelles, Université de Lausanne, Suisse, 2009.
 66. Munsell Color Company inc. Baltimore, M., *X-Rite Munsell Book of Color*. Matte Collection, 1969.
 67. Stegemann, S., *Hard Gelatin - Capsules Today - and Tomorrow*. Capsugel library, Capsugel, Bornem, 2002. <http://capsugel.com/media/library/hard-gelatin-capsules-today-and-tomorrow.pdf> (Accessed 03 December 2012): p. 1-23.
 68. Zingg, C., *The Analysis of Ecstasy Tablets in a Forensic Drug Intelligence Perspective*. PhD thesis, University of Lausanne, 2005.

69. Esseiva, P., *Le profilage de l'héroïne et de la cocaïne. Mise en place d'une systématique permettant une utilisation opérationnelle des liens chimiques*. PhD thesis, University of Lausanne, 2004.
70. WHO, *Growing Threat From Counterfeit Medicines*. Bulletin of the World Health Organization, 2010. 88(4): p. 241-320.
71. Baer, I., Gurny, R., Margot, P., *NIR Analysis of Cellulose and Lactose--Application to Ecstasy Tablet Analysis*. Forensic Science International, 2007. 167(2-3): p. 234-241.
72. Schmidt, C., *Wirk- und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur und Grossherstellung*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999. ISBN 3-8047-1660-1: p. 40-42, 119-136, 213-214.
73. Code Pénal Suisse, C.P.S., *Art. 260ter: Organisation Criminelle*. Code Pénal Suisse, 2010.
74. Marquis, R., Weyermann, C., Delaporte, C., Esseiva, P., Aalberg, L., Besacier, F., Bozenko Jr, J.S., Dahlenburg, R., Kopper, C., Zrcek, F., *Drug Intelligence Based on MDMA Tablets Data: 2. Physical Characteristics Profiling*. Forensic Science International, 2008. 178(1): p. 34-39.
75. Evett, I., Weir, BS *Interpreting DNA Evidence* Sinauer Associates, 1998. ISBN 0-87983-155-4.
76. Neumann, C., Champod, C., Puch-Solis, R., Egli, N., Anthonioz, A., Bromage-Griffiths, A., *Computation of Likelihood Ratios in Fingerprint Identification for Configurations of Any Number of Minutiæ*. Journal of Forensic Science, 2006. 52(1): p. 54-64.
77. Goldmann, T., *L'Analyse des Colorants Présents Dans les Comprimés Illicites (Amphétamines et Dérivés)*. Thèse de doctorat, Université de Lausanne, 2000.
78. Taroni, F., *Induction, Probabilités et Théorème de Bayes*. Cours d'Interprétation II, Ecole des Sciences Criminelles, 2009.
79. Taroni, F., Aitken, P., Garbolino, P., *De Finetti's subjectivism, the assessment of probabilities and the evaluation of evidence: a commentary for forensic scientists*. . Science and Justice, 2001. 41: p. 145-150.
80. Aikten, C., Taroni, F., *Statistics and the Evaluation of Evidence for Forensic Scientists*. John Wiley & Sons, Chichester, 2004. 2nd Edition.

8 Annexes

8.1 Annexe 1 : Instrumentation utilisée pour l'étude du profil de production de la sibutramine

Les conditions de séparation en HPLC sont les suivantes :

- Colonne Phenomenex Synergi polar-RP 80A (4.0 μ m, 150 x 2.0 mm diamètre interne. Brechbühler, Schlieren, Suisse) équipée d'une colonne de garde Synergi polar-RP 80 A (4.0 x 2.0 mm I.D.)
- phase mobile A : eau contenant 0.01M de formate d'ammonium et 0.1% d'acide formique
- phase mobile B : mélange d'eau, de 0.01M de formate d'ammonium, de 0.1% d'acide formique (5.0%) et d'acétonitrile (95.0%)
- débit : 0.4 mL/min
- température de la colonne : 40.0 °C
- volume d'injection : 10 μ L
- composition du solvant: 10% B (0 min), 10% B isocratique pendant 2 min, de 10 à 50% B en 8 min, 50% B isocratique pendant 4 min, de 50% à 95% B pour 6 min, 95% B isocratique pendant 10 min

Les spectres du détecteur à barrettes de diodes (PDA) ont été enregistrés entre 200 et 400 nm avant l'introduction de l'échantillon dans le spectromètre de masse.

Les expériences en mode de balayage des ions parents ("*Precursor Ion Scan*") sont réalisées afin de traquer tous les isomères et molécules analogues connus et inconnus de sibutramine, avec un groupe caractéristique de chlorophenyl donnant un fragment stable de m/z 125 (C₇H₇Cl⁺). Les masses des précurseurs de m/z 125 sont scannés entre 70 et 1000 m/z en mode positif dans les conditions suivantes :

- température de source TurboSpray : 450°C
- gaz de nébulisation : azote (gaz 1: 30.0, gaz 2: 50.0, gaz rideau: 10.0)
- gaz de collision : azote (gaz CAD : 6.0)
- chauffeur d'interface
- voltage du capillaire : 4500V
- tension de déclusterisation (DP) : 60.0
- potentiel d'entrée (EP) : 10 V

- énergie de collision (CE) : 40.0
- potentiel de sortie de la cellule de collision (CXP) : 15.0 V

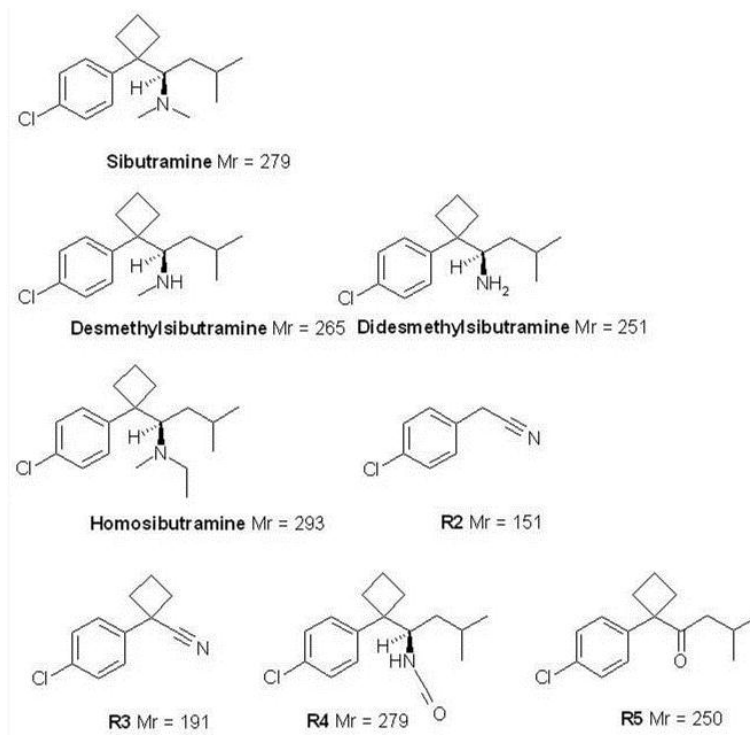
Les expériences sur toute la gamme de chromatogramme (“*Q3 full scan experiments*”) sont effectuées dans les conditions suivantes :

- polarité : mode d’ionisation positive
- température de source TurboSpray : 450°C
- gaz de nébulisation : azote (gaz 1: 30.0, gaz 2: 50.0, gaz rideau: 10.0)
- chauffeur d’interface
- voltage du capillaire : 4500 V
- potentiel d’entrée (EP) : 10 V
- potentiel de sortie de la cellule de collision (CXP) : 10.0 V
- tension de déclusterisation (DP) : de 30.0 à 110.0 V
- durée d’acquisition : 1s
- gamme d’acquisition : 150-800 m/z

Pour les expériences “*Q3 dependent Enhanced Product Ion*”, en MS/MS, les deux signaux Q3 les plus intenses sont sélectionnés pour les acquisitions EPI. Les spectres d’ions positifs sont enregistrés après fragmentation entre 70 et 800 m/z en mode dynamique de remplissage de trappe.

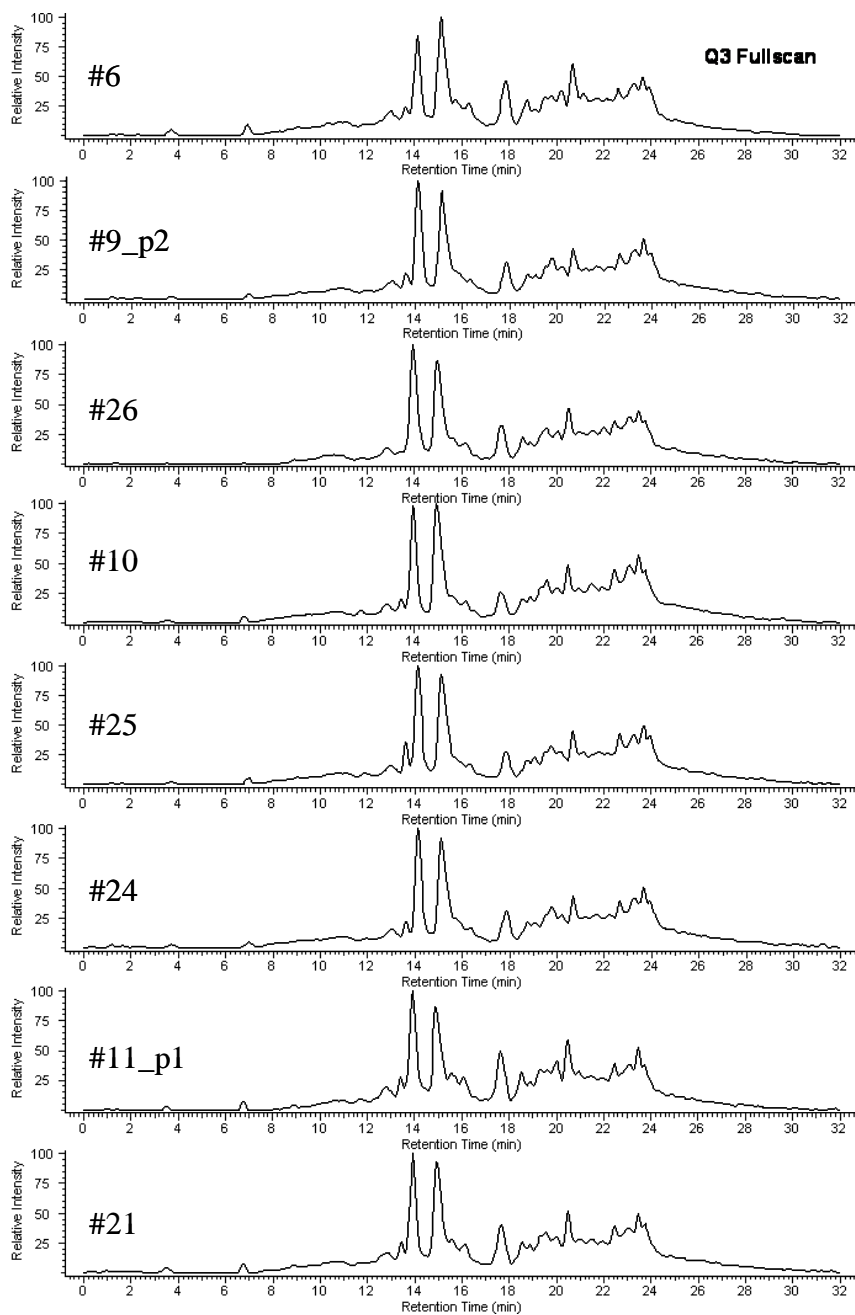
8.2 Annexe 2 : Résultats obtenus pour l'étude du profil de production de la sibutramine

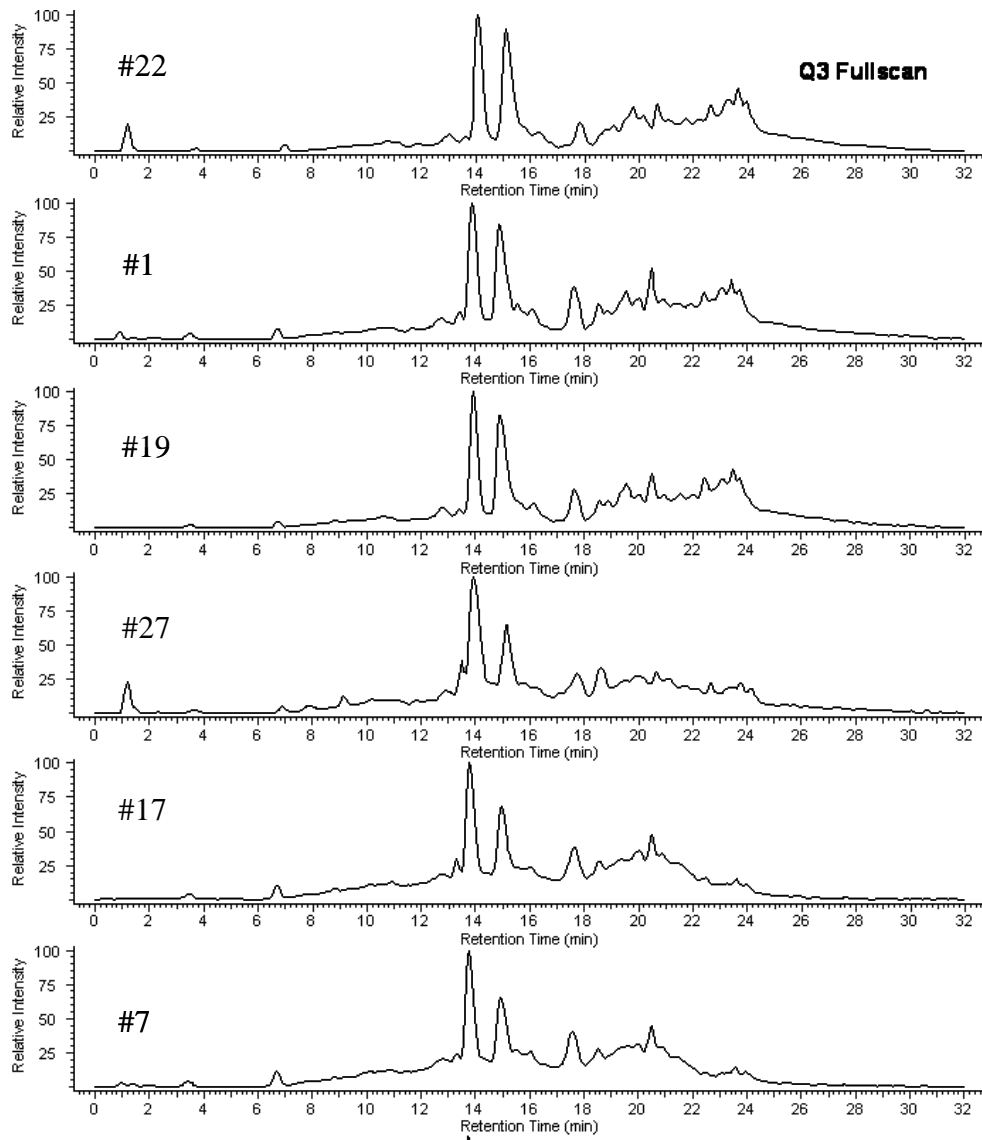
8.2.1 Formules chimiques de la sibutramine et de ses molécules analogues et métabolites



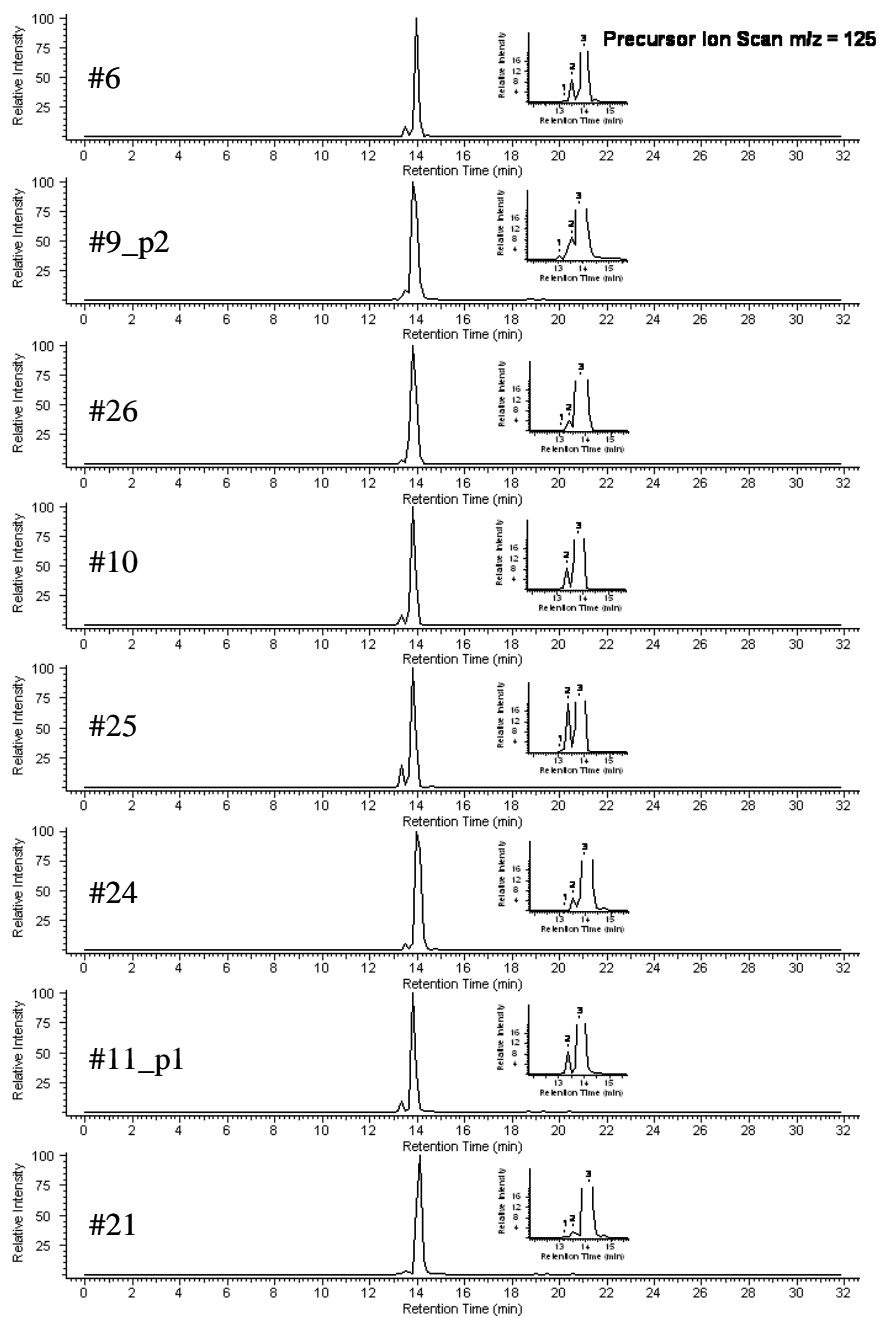
Formules chimiques de la sibutramine et de ses molécules analogues et métabolites (source [62, 64])

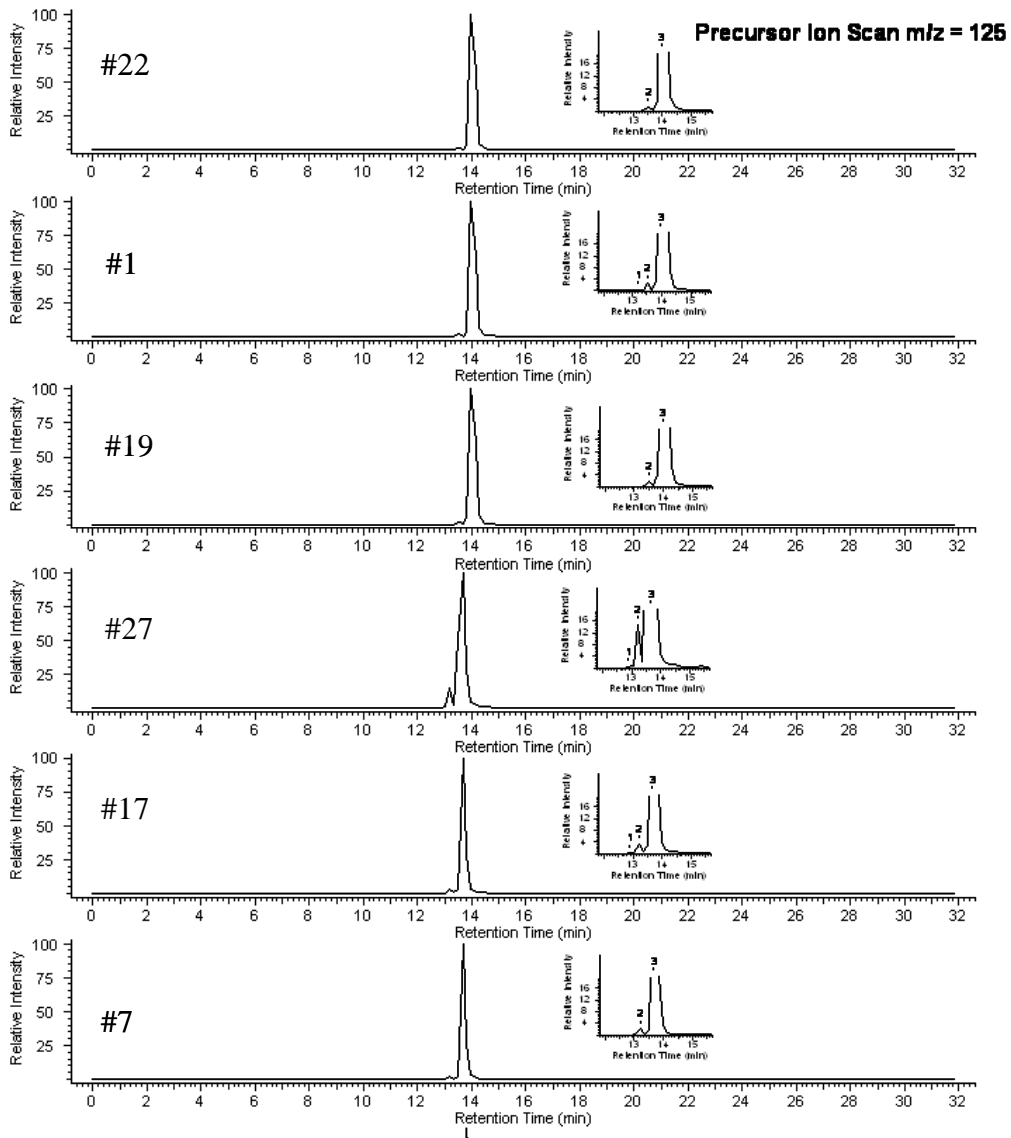
8.2.2 Chromatogrammes HPLC obtenus sur la gamme complète



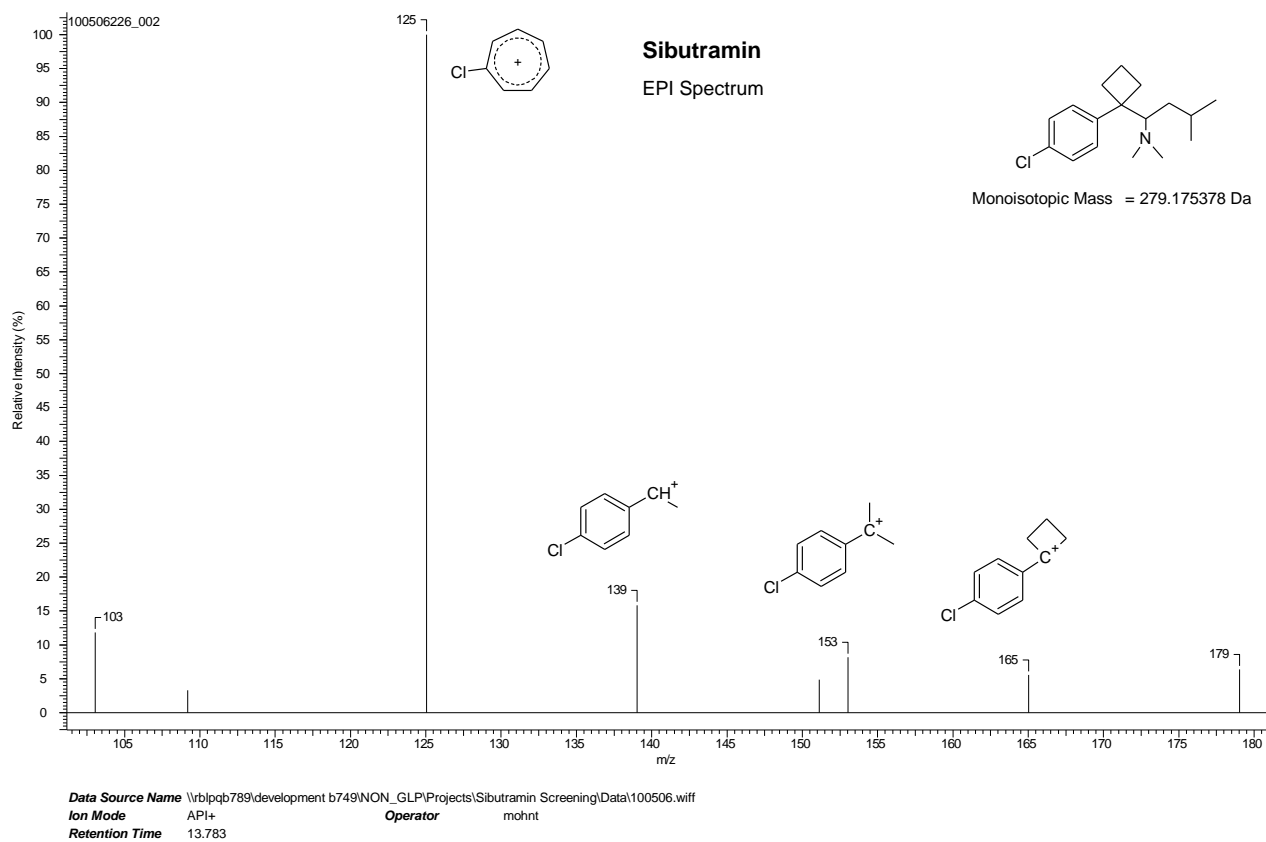


8.2.3 Chromatogrammes HPLC obtenus en mode de balayage des ions parents





8.2.4 Spectre de masse EPI de la sibutramine




8.3 Annexe 3 : Détails des résultats du profilage chimique par lots de production


8.3.1 Production du principe actif : sibutramine de profil de production n°1

Unité de production pharmaceutique A

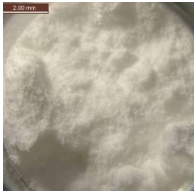
Lot de production A1

Saisie	#7
Classe Raman	10 / 16
Composés	Sibutramine; amidon; talc / traces de talc
Aspect du contenu	Granules lisses irrégulières 
Aspect de l'enveloppe	Type h
Masse (RSD)	289 mg (19)

Lot de production A2


Saisie	#10
Classe Raman	10
Composés	Sibutramine; amidon; traces de talc
Aspect du contenu	Granules affilées irrégulières 
Aspect de l'enveloppe	Type g
Masse (RSD)	314 mg (5)

Lot de production A3

Saisie	#19
Classe Raman	10
Composés	Sibutramine; amidon
Aspect du contenu	Poudre agglomérée 
Aspect de l'enveloppe	Type a
Masse (RSD)	292 mg (N.A.)


Unité de production pharmaceutique B

Lot de production B1

Saisie	#1
Classe Raman	6
Composés	Sibutramine; amidon; sulfate de calcium
Aspect du contenu	Poudre agglomérée 
Aspect de l'enveloppe	Type a
Masse (RSD)	294 mg (N.A.)


Unité de production pharmaceutique C

Lot de production C1


Saisie	#26
Classe Raman	7
Composés	Sibutramine; amidon; talc; alcools gras
Aspect du contenu	Longues granules blanches 
Aspect de l'enveloppe	Type f
Masse (RSD)	384 mg (4)

Unité de production pharmaceutique D

Lot de production D1


Saisie (profil)	#6 (p2) / #27 (p2)
Classe Raman	5
Composés	Sibutramine; amidon; lactose; autre saccharide (mineur)
Aspect du contenu	Granules affilées irrégulières 
Aspect de l'enveloppe	Type a
Masse (RSD)	317 mg (3) (320 mg (N.A.) / 316 mg (3))

Lot de production D2


Saisie	#22
Classe Raman	5
Composés	Sibutramine; amidon; lactose; autre saccharide (mineur)
Aspect du contenu	Poudre fine 
Aspect de l'enveloppe	Type a
Masse (RSD)	243 mg (N.A.)

Unité de production pharmaceutique E

Lot de production E1

Saisie (profil)	#6 (p1) / #27 (p1) / #25 / #24 / #17 / #21
Classe Raman	9
Composés	Sibutramine; amidon; taurine
Aspect du contenu	Granules affilées irrégulières (avec poudre) 
Aspect de l'enveloppe	Type b
Masse (RSD)	330 mg (28) (301 mg (20) / 309 mg (N.A.) / 333 mg (10) / 340 mg (5) / 331 mg (7) / 345 mg (N.A.))


Lot de production E2

Saisie (profil)	#11 (p1) / #9 (p2)
Classe Raman	9
Composés	Sibutramine; amidon; taurine (mineur)
Aspect du contenu	Granules affilées irrégulières 
Aspect de l'enveloppe	Type b
Masse (RSD)	314 mg (5) (318 mg (6) / 312 mg (4))

8.3.2 Production du principe actif : absence de principe actif


Unité de production pharmaceutique F

Lot de production F1


Saisie (profil)	#15 / #18 / #11 (p2) / #9 (p1)
Classe Raman	11
Composés	Talc; amidon
Aspect du contenu	Granules grises plissées 
Aspect de l'enveloppe	Type c
Masse (RSD)	282 mg (16) (265 mg (20) / 298 mg (13) / 308 mg (19) / 282 mg (14))

Unité de production pharmaceutique G

Lot de production G1


Saisie	#30
Classe Raman	4
Composés	Amidon; saccharose
Aspect du contenu	Granules lisses irrégulières 
Aspect de l'enveloppe	Type f
Masse (RSD)	231 mg (40)

Lot de production G2

Saisie	#31
Classe Raman	3
Composés	Amidon; saccharose; autres saccharides mineurs
Aspect du contenu	Granules lisses irrégulières 
Aspect de l'enveloppe	Type f
Masse (RSD)	250 mg (N.A.)


Unité de production pharmaceutique H

Lot de production H1

Saisie	#12 / #29 / #20
Classe Raman	8
Composés	Cellulose; sulfate de calcium
Aspect du contenu	Poudre agglomérée 
Aspect de l'enveloppe	Type b
Masse (RSD)	276 mg (6) (279 mg (5) / 269 mg (3) / 254 mg (N.A.))


Unité de production pharmaceutique I

Lot de production I1


Saisie	#5 / #2
Classe Raman	12
Composés	Amidon; talc; autre composé mineur
Aspect du contenu	Poudre agglomérée 
Aspect de l'enveloppe	Type a
Masse (RSD)	284 mg (32) (324 mg (4) / 276 mg (35))

Unité de production pharmaceutique J

Lot de production J1


Saisie	#13 / #33 / #32
Classe Raman	15
Composés	Amidon
Aspect du contenu	Poudre fine 
Aspect de l'enveloppe	Type d
Masse (RSD)	248 mg (30) (241 mg (14) / 267 mg (6) / 267 mg (8))

Lot de production J2

Saisie	#8
Classe Raman	15
Composés	Amidon
Aspect du contenu	Poudre cristalline 
Aspect de l'enveloppe	Type i
Masse (RSD)	356 mg (21)


Unité de production pharmaceutique K

Lot de production K1

Saisie	#3
Classe Raman	13
Composés	Saccharose; talc
Aspect du contenu	Granules affilées irrégulières 
Aspect de l'enveloppe	Type a
Masse (RSD)	224 mg (N.A.)


Unité de production pharmaceutique L

Lot de production L1

Saisie	#14
Classe Raman	2
Composés	Carbonate de calcium; glucose; monosaccharides
Aspect du contenu	Poudre agglomérée 
Aspect de l'enveloppe	Type a
Masse (RSD)	363 mg (8)

Unité de production pharmaceutique M


Lot de production M1

Saisie	#23
Classe Raman	14
Composés	Methylcellulose; composés aromatiques; alanine
Aspect du contenu	Longues granules jaunes 
Aspect de l'enveloppe	Type e
Masse (RSD)	302 mg (2)

8.4 Annexe 4 : Détails des résultats obtenus pour les saisies de validation par lots de production

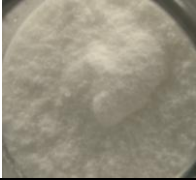
Unité de production pharmaceutique A

Lot de production A4

Saisie	#34 / #36 / #37 / #38
Classe Raman	10
Composés	Sibutramine ; amidon
Aspect du contenu	Poudre agglomérée 
Aspect de l'enveloppe	Type f
Masse (RSD)	369 mg (4) (371 mg (4) / 367 mg (4) / 363 mg (4) / 374 mg (3))

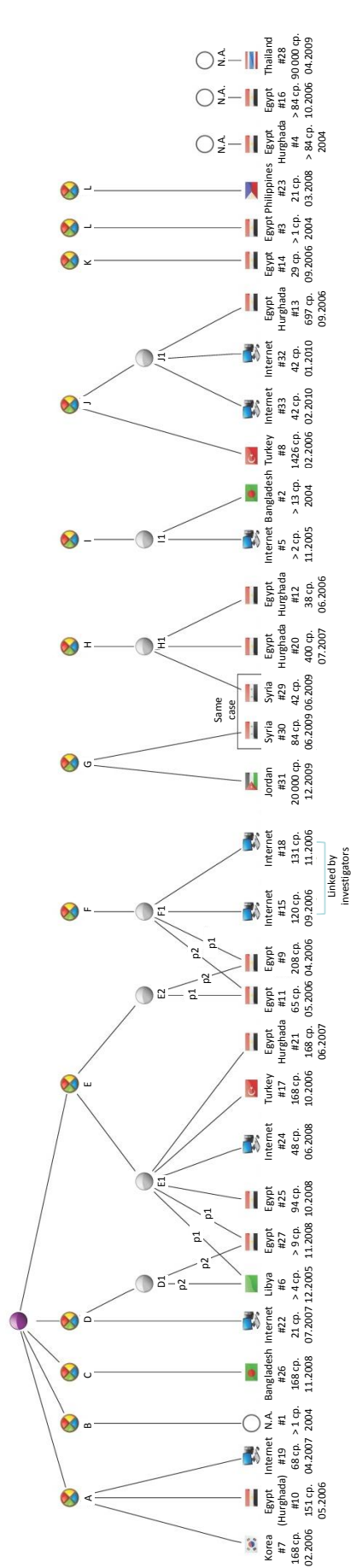
Unité de production pharmaceutique N

Lot de production N1

Saisie	#35
Classe Raman	18
Composés	Lactose
Aspect du contenu	Poudre agglomérée 
Aspect de l'enveloppe	Type f
Masse (RSD)	351 mg (8)

8.5 Annexe 5 : Visualisation des liens chimiques

Voir page suivante



Production de principe actif
 Unité de production pharmaceutique
 Lot de production
 Gélules non disponibles ou inexistantes
 Gélules appartenant à un profil chimique (pour les saisies multiprofiles)

Lieu de saisie
#1 Numéro de saisie
160 cp. Nombre de gélules saisies
04.2006 Date de saisie

8.6 Annexe 6 : Répartition des saisies en unités de production de blisters, boîtes et notices

Les saisies liées sont représentées dans la même cellule. Les saisies sans lien avec les saisies étudiées au niveau considéré (blisters, boîte, notice) sont représentées seules, tandis que les saisies pour lesquelles l'information n'est pas disponible ne sont pas répertoriées dans les tableaux.

Unités de production de blisters

	Numéros de saisies
Liens au niveau des unités de production de blisters (numéro de lot et dates de fabrication et d'expiration)	#9 p1, #11 p2, #15, #18
	#9 p2, #11 p1
	#10
	#4
	#17, #21
	#25
	#3
	#2
	#12, #13
	#20, #29
	#32, #33
	#7
	#8
	#14
	#23
	#26
	#30
#27	

Unités de production de boîtes

	Numéros de saisies
<p>Liens au niveau des unités de production de boîtes</p> <p>(numéro de lot, dates de fabrication et d'expiration)</p>	#5, #10, #4
	#6
	#12
	#9
	#24, #17, #14, #29
	#25
	#21
	#16
	#14
	#13
	#20
	#32
	#26
	#8
	#28
	#23
#27	
#30	

	Numéros de saisie
<p>Liens au niveau des unités de production de boîtes</p> <p>(numéro et code-barres)</p>	#13, #24, #12, #20, #29, #4, #10, #16, #17, #32
	#7, #14, #9
	#26, #8
	#27
	#23
	#28
	#30

	Numéros de saisies
Liens au niveau des unités de production de boîtes (logo de sécurité)	#13, #32
	#24, #29
	#16
	#14
	#8
	#20

Unités de production de notices

	Numéros de saisie
Liens au niveau des unités de production de notices (numéros et code-barres)	#16, #17, #14, #32, #12
	#15, #18
	#27
	#24
	#23
	#30

8.7 Annexe 7 : Détails des résultats obtenus pour l’emballage des saisies de validation

Unités de production de blisters

Numéros de saisie	#34	#35	#36	#37	#38
Numéro de lot – date de fabrication – date d’expiration	M1788M1 – 09.2010 – 09.2013	M1399 – 02.2010 – 02.2013	M1788M1 – 09.2010 – 09.2013	M1788M1 – 09.2010 – 09.2013	M1788M1 – 09.2010 – 09.2013

Unités de production de boîtes

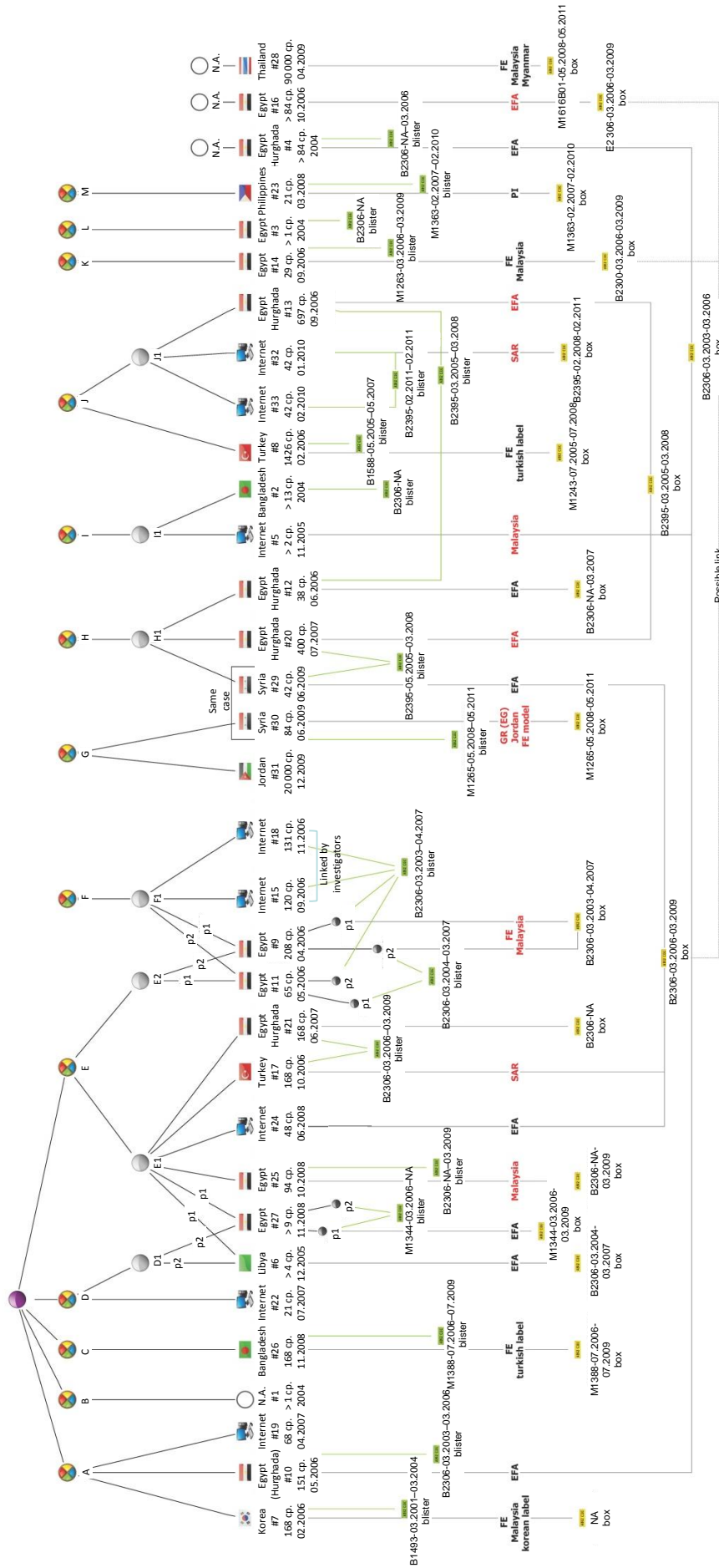
Numéros de saisie	#34	#35	#36	#37	#38
Numéro de lot – date de fabrication – date d’expiration	N.A.	Illisible – 02.2010 – 02.2013	N.A.	N.A.	N.A.
Logo de sécurité		Type VII			
Code-barres		264378			
Numéro		3264378			
Type de boîte		FE			
Fautes de texte		„estore“			

Unités de production de boîtes

Numéros de saisie	#34	#35	#36	#37	#38
Code-barres	N.A.	10108060	N.A.	N.A.	N.A.
Numéro		10108060			

8.8 Annexe 8 : Visualisation des liens de l’emballage – numéros de lot et dates de fabrication et d’expiration pour les blisters et les boîtes

Voir page suivante



Lieu de saisie
 EGY
 JOR
 MAL
 SAR
 TUR
 NA
 FE

Numéro de saisie
 #1

Nombre de gélules saisies
 160 cp.

Date de saisie
 04.2006

Production de principe actif

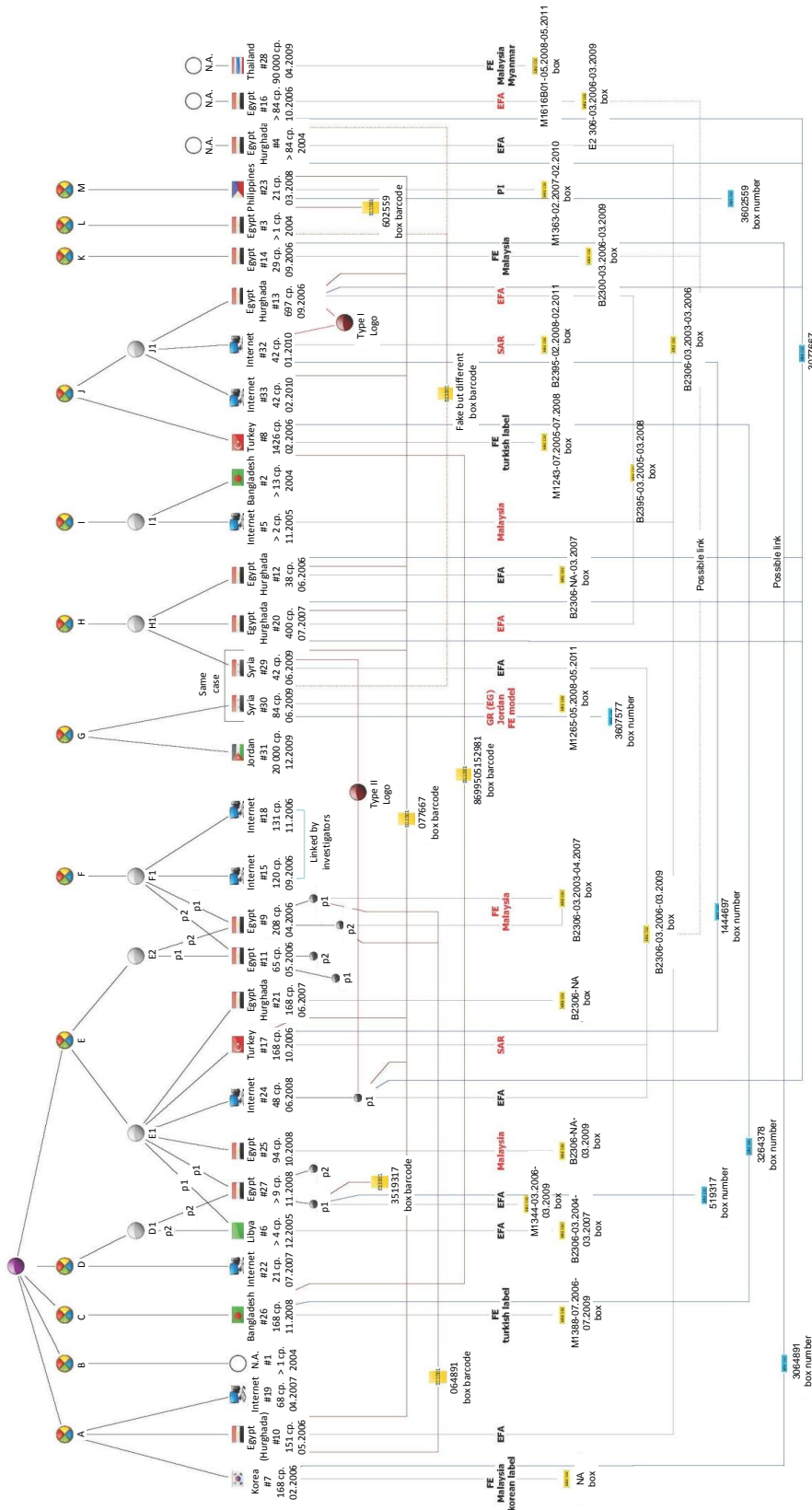
- Unité de production pharmaceutique
- Lot de production
- Gélules non disponibles ou inexistantes
- Gélules appartenant à un profil chimique (pour les saisies multiprofiles)

Emballage appartenant à un profil (pour les saisies multiprofiles)

- Numéro de lot et dates de fabrication et d'expiration (blister)
- Numéro de lot et dates de fabrication et d'expiration (boîte)
- Type de boîte

8.9 Annexe 9 : Visualisation des liens de l'emballage pour les boîtes

Voir page suivante



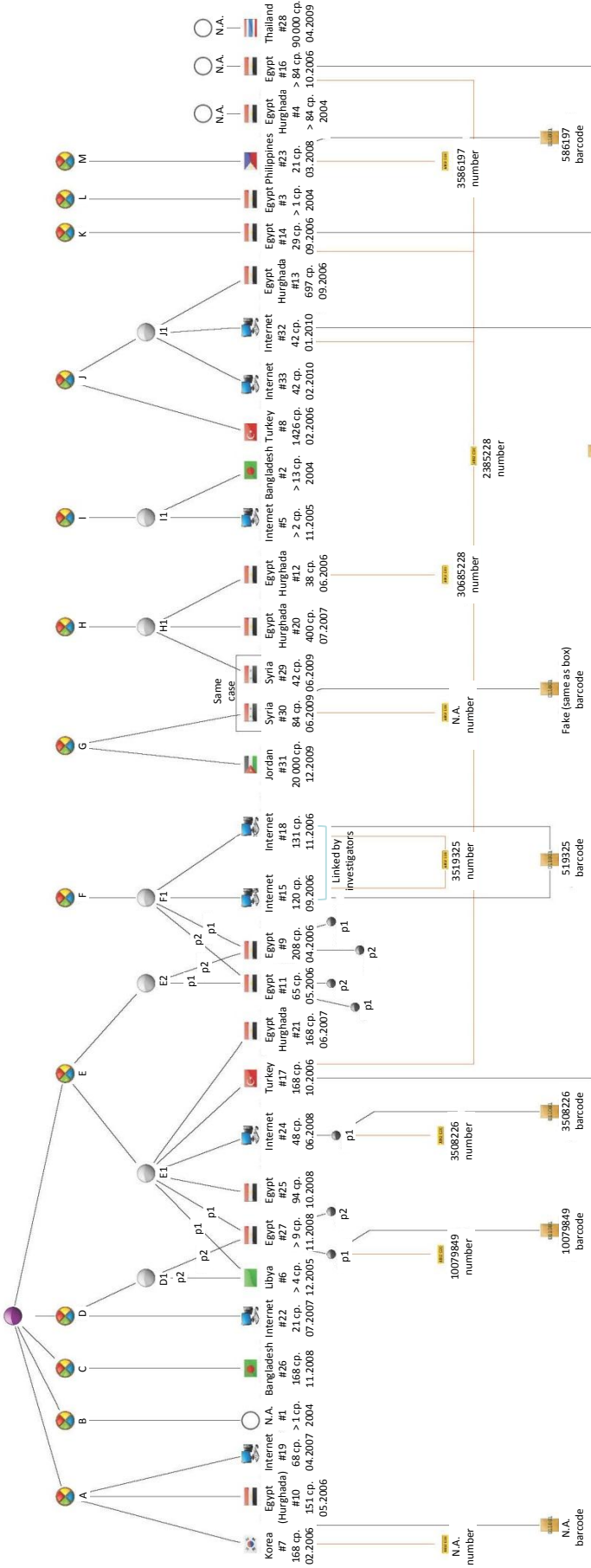
Lieu de saisie
 Egypt #1
 160 cp.
 04.2006

Emballage appartenant à un profil
 (pour les saisies multiprofiles)
 Numéro de lot et dates de fabrication et d'expiration (boîte)
 Type de boîte
 Numéro de boîte
 Logo de sécurité
 Code-barres

Production de principe actif
 Unité de production pharmaceutique
 Lot de production
 Gélules non disponibles ou inexistantes
 Gélules appartenant à un profil chimique
 (pour les saisies multiprofiles)

8.10 Annexe 10 : Visualisation des liens de l’emballage pour les notices

Voir page suivante



Lieu de saisie
 #1
 160 cp.
 04.2006

Production de principe actif
 Unité de production pharmaceutique
 Lot de production
 Gélules non disponibles ou inexistantes
 Gélules appartenant à un profil chimique (pour les saisies multiprofiles)

Emballage appartenant à un profil (pour les saisies multiprofiles)
 Code-barres
 Numéro de notice

8.11 Annexe 11 : Principe de l'approche Bayésienne

Dans le théorème de Bayes, la possibilité d'un lien entre éléments considérés (hypothèse H) est évaluée grâce à un nouvel élément de preuve (noté E). Un rapport de vraisemblance, plus connu sous le terme anglais de « Likelihood Ratio » (LR), peut alors être formulé en prenant en considération l'hypothèse H ainsi que l'hypothèse alternative \bar{H} selon laquelle les éléments ne seraient pas liés. Le poids du nouvel élément de preuve est donc quantifiable par le biais du calcul du rapport de vraisemblance.

Ce rapport peut alors permettre aux preneurs de décision de remettre à jour une connaissance sur l'éventualité d'un lien entre éléments considérés, en passant de la vraisemblance *a priori* (basées sur les informations de bases, comme les données circonstancielles) à la vraisemblance *a posteriori* (équation (1)) [77, 78]:

$$\frac{P(H|I)}{P(\bar{H}|I)} \xrightarrow{\text{LR}} \frac{P(H|E, I)}{P(\bar{H}|E, I)} \quad (1)$$

vraisemblance *a priori*

vraisemblance *a posteriori*

H est l'hypothèse selon laquelle les éléments considérés seraient liés

\bar{H} est l'hypothèse alternative, selon laquelle les éléments ne seraient pas liés

E est la preuve considérée

I représente toutes les informations (autres que E) de base, ou *a priori*

$\frac{P(H|I)}{P(\bar{H}|I)}$ est la probabilité d'observer un lien d'après les informations I

$\frac{P(H|E, I)}{P(\bar{H}|E, I)}$ est la probabilité d'observer un lien d'après les informations I et le nouvel

élément de preuve E

Le rapport de vraisemblance représente donc le rapport entre deux hypothèses concurrentes : l'hypothèse que les éléments considérés soient liés et l'hypothèse qu'ils ne le soient pas. Il est généralement mis en équation de la manière suivante (équation (2)) [79, 80]:

$$LR = \frac{P(E|H, I)}{P(E|\bar{H}, I)} \quad (2)$$

$P(E|H, I)$ est la probabilité de trouver l'élément de preuve E connaissant l'information I et en considérant que les saisies sont liées

$P(E|\bar{H}, I)$ est la probabilité de trouver l'élément de preuve E connaissant l'information I et en considérant que les saisies ne sont pas liées

Le rapport de vraisemblance peut prendre des valeurs allant de 0 à l'infini [78] :

- La valeur neutre est 1. Ceci signifie que l'élément de preuve apporté E ne change pas les croyances sur les hypothèses H et \bar{H} considérées.
- Si le LR calculé est supérieur à 1, alors l'élément de preuve apporté E soutient l'hypothèse H.
- Si le LR est inférieur à 1, alors l'élément de preuve E soutient l'hypothèse \bar{H} .

Le rapport de vraisemblance permet donc de chiffrer dans quelle direction le nouvel indice permet d'aller. Ainsi si le LR calculé est de 10, il est alors 10 fois plus probable d'observer la preuve E si H est vraie plutôt que si \bar{H} est vraie.